

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

1. the constituent for an improvement of the symptom relevant to microangiopathy or an arteriosclerosis lesion, and a condition -- it is -- plant extract; which has the antioxidation effectiveness containing the bioflavonoids of an amount effective in order to offer the (a) antioxidation effectiveness -- and -- Constituent containing the neovascularity regulator which is inhibitor of (b) new angiogenesis.
2. Constituent according to claim 1 said whose neovascularity regulator is chondroitin sulfate.
3. Constituent containing antioxidation bioflavonoids plant extract from at least two different vegetable sources of supply according to claim 1 to 2.
4. Constituent according to claim 1 to 3 with which said neovascularity regulator is chondroitin sulfate, and said constituent contains glucosamine further.
5. Constituent containing pine bark extract of amount effective in offering antioxidation effectiveness according to claim 1 to 4.
6. Antioxidation Component of Amount of Combination Effective in being Constituent According to Claim 1 for Prevention of Diabetic Complications of Microangiopathy, and Treatment, and Offering (a) Antioxidation Effectiveness: Pine Bark Extract;  
Cowberry leaf extract;  
Tea polyphenol;  
Vitamin C; it reaches. Vitamin E;  
(b) The constituent containing the absorptivity zinc and absorptivity chromium of an amount effective in compensation of the neovascularity regulator component chondroitin sulfate of an amount effective in stabilization of the inhibition which is new angiogenesis, and/or a collagen matrix, glucosamine sulfuric-acid;, and (c) subalimentation.
7. Antioxidation Component of Amount of Combination Effective in order to be Constituent According to Claim 1 for Prevention of Diabetic Complications of Microangiopathy, and Treatment and to Offer (a) Antioxidation Effectiveness, and/or in order to Stimulate Collagen Composition: Plant Extract Which Has the Antioxidation Effectiveness;  
Antioxidation carotinoid;  
Antioxidation flavonoid;  
Thioctic acid (thiotic acid);  
Vitamin C;  
Vitamin E; it reaches. Vitamin A;  
(b) the neovascularity regulator of the effective amount of combination for a stimulus of vascularization control and/or collagen composition -- and -- or collagen composition factor: chondroitin sulfate -- and --  
- Glucosamine sulfuric-acid;  
(c) Minerals of an amount effective in compensation of the subalimentation: Absorptivity zinc;  
Absorptivity chromium;  
Absorptivity magnesium; it reaches. Constituent containing absorptivity calcium.
8. :Gymnema Silvester Who is Therapy Amount Effective in order to Offer Protective Function, and

Exists, Respectively;

The constituent according to claim 7 which contains fenugreek; and a ginkgo tree further.

9. Constituent containing component of Formula IJ which exists in therapy amount effective in offering protective function, respectively according to claim 8.

10. It is Constituent According to Claim 1 for Wound Healing. Plant Extract Which Has the Antioxidation Effectiveness of Amount Effective in Offering the (a) Antioxidation Effectiveness; (b) The chondroitin sulfate and the glucosamine sulfuric acid of the amount of combination effective in offering vascularization control and/or promotion of collagen composition; (c) The constituent containing the absorptivity magnesium of an amount effective in promotion of collagen composition.

11. :Pine Bark Extract Which is Therapy Amount Effective in Offering Protective Effectiveness, and Exists, Respectively;

Grape seed extract;

Tea polyphenol;

Chondroitin sulfate;

Glucosamine sulfuric acid;

Vitamin C;

The constituent containing absorptivity magnesium according to claim 10.

12. The constituent according to claim 10 to 11 which contains further the aloe vera of an amount effective in producing the profits to wound healing.

13. Therapy :Gymnema Silvester whose Each is Effective Amount Offering Protective Effectiveness; Fenugreek;

The constituent according to claim 10 to 12 which contains thioctic-acid (thiotic acid); and absorptivity chromium further.

14. Plant Extract Which is Wound Healing Ointment Containing Constituent According to Claim 10, and Has the Following Component:Antioxidation Effectiveness;

Chondroitin sulfate;

Glucosamine sulfuric-acid; and thioctic acid (thiotic acid);

Wound healing ointment which is a therapy amount effective in offering protective effectiveness among the carrier with which it contained, and with which each \*\*\*\*\* was suitable for topical application.

\* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

The constituent and approach for prevention of a blood vessel degenerative disease, and treatment  
Cross-reference to related application This application asserts the priority over the U.S. temporary application 60th for which it applied to the U.S. temporary application 60th / No. 037 or 084, and April 17, 1997 for which it applied on February 4, 1997 / No. 043 or 262 (the whole is used for these both as reference in this specification).

Field of invention This invention relates to use of the nutrition for improving the disease symptom and condition relevant to an angiopathy and a capillaropathy (microangiopathy (microangiopathy) and arteriosclerosis lesion (macroangiopathy)), and a therapy constituent. The vitamin and minerals for filling up an anti-oxidant, a neovascularity regulator, the promotor that participates in collagen composition or cofactor, and a deficiency disease are contained in the constituent of this invention.

Background of invention It is thought that blood vessel denaturation is the prime cause in the various denaturation disease conditions that both an arteriosclerosis lesion and microangiopathy (capillary denaturation) bring about a collective substantive part. Blood vessel denaturation relates to a retina (a retinopathy is included), the kidney (renal dysfunction), the denaturation condition of a nervous system (neuropathy), and a skin ulcer indirectly directly in relation to cardiovascular disease, atherosclerosis, and plaque deposition.

Extensive various treatment is advocated about the condition relevant to microangiopathy especially a retinopathy, renal dysfunction, and neuropathy. Similarly, various treatment and prophylactic formulas are advocated about cardiovascular disease. or [ that, as for these treatment, a success is restricted ] -- or it has not succeeded at all. In some cases, it has caused the serious problem for activation of an allergic response, a side effect, a drug interaction, or medication to be impossible.

the onset of the above-mentioned symptom which affects such a large majority of people -- or [ being even temporary and / delaying ] -- or serious [ about the approach of the treatment made to go back ] -- in addition, it calls and substantial need exists clearly. Moreover, the need about the approach for preventing the onset or aggravation of such a condition exists clearly.

This invention relates to the nutrition constituent and therapy constituent for the treatment of the disease condition relevant to blood vessel denaturation and capillary denaturation, and prevention. The constituent offered in this specification is :cardiovascular disease useful although it deals with the various conditions containing the following, the disease of a retina, renal dysfunction, and neuropathy. The constituent of this invention is [ in / wound treatment ] useful in the treatment and prevention of a gear tooth of the disease of a gear-tooth periphery again. A retinopathy, renal dysfunction, neuropathy, the late wound of recovery of recurrence nature, a gum disease, and gear-tooth damage are diabetic complication. The formula prescribed especially in order to improve diabetic complication is included in the formula of this invention.

The factor which promotes or stimulates an anti-oxidant, a neovascularity regulator, and collagen composition, and offers a nutrition, the vitamin which offers nutrition balance, and other components are contained in the constituent of this invention. The further component provides diabetes mellitus with a

benefit. These constituents are related with an improvement of the symptom and disease condition by maintaining a healthy blood vessel and a capillary organization according [ and ] to correcting blood vessel denaturation.

The multicomponent constituent and approach of the treatment of this invention differ from the treatment advocated before in the point that improving to coincidence the factor to which the plurality considered that these contribute to the condition of a disease relates is meant. The therapy constituent of almost all before for the treatment of diabetic complication (a retinopathy and renal dysfunction are included) had tried to deal only with one aspect of affairs of a disease condition.

Summary of invention This invention relates to use of the nutrition constituent for improving the disease condition produced from the tissue which originates in the stress of the oxidation in an organization, and decomposition of a collagen partially at least, and damage on a cell, a symptom, and a failure, and a therapy constituent. Especially the nutrition constituent and therapy constituent of this invention are useful in prevention and treatment of the symptom relevant to a blood vessel and capillary vascular injury (an arteriosclerosis lesion and microangiopathy are included), and a disease condition. this invention -- especially -- diabetic complication, a retinopathy, renal dysfunction, neuropathy, cardiovascular disturbance and a disease, and recovery -- being late -- or -- or the constituent and approach for prevention of the wound of recurrence nature, gum, and a gear-tooth failure (gum disease is included) and treatment are offered.

The constituent containing the component which is considered that all these failures share a common etiology-factor, consequently is related is effective because of the treatment of these failures and a condition, and/or prevention.

In a specific embodiment, this invention offers the treatment approach which uses the therapy constituent for improving the complication of the diabetes mellitus relevant to the condition relevant to microangiopathy and a symptom, especially microangiopathy, nutrition constituents, and these constituents. To a detail, the approach and constituent of this invention are more useful to an improvement and treatment of a diabetic retinopathy and renal dysfunction. The approach and constituent of this invention are useful in the treatment of the condition of the eyeball of other denaturation nature still like macular degeneration, a cataract, and glaucoma.

In another specific embodiment, this invention offers the treatment approach which uses the therapy constituent, the nutrition constituents, and these constituents for the treatment (it divides and the treatment of a bed sore is included) of the late wound of recurrence nature and/or recovery for wound healing. [ especially ] According to various paths, it is late, or the individual which is recovery and which has the wound of recurrence nature may be medicated with the constituent of this invention, and a desirable constituent is a constituent for internal use.

Since this invention is the topical application to a wound part again, the wound healing formula object in the gestalt of ointment is offered especially. In order [ for prevention of the development of a wound in the individual which exists the danger of development of such a wound ] to prevent the recurrence of the late wound of recovery, a useful nutrition constituent is also offered. The formula offered into this specification for wound healing includes the formula which suited since it was used by the diabetic in order to offer the further benefit for the treatment of diabetic complication, or prevention.

In the third specific embodiment, this invention offers the treatment approach which uses the therapy constituent, the nutrition constituents, and these constituents for the symptom relevant to neuropathy, and a disease condition. The individual which has neuropathy according to various paths may be medicated with the constituent of this invention, and a desirable constituent is a constituent for internal use. This invention offers the formula for the topical application (a painkiller is included) for mitigating the symptom of neuropathy again. In an individual with the danger of the onset of a symptom like neuropathy, in order to prevent neuropathy, or in order to prevent the recurrence of the symptom of neuropathy, a useful nutrition constituent is also offered. The formula which suited since it was used by the diabetic for offering the further benefit for the treatment of diabetic complication or prevention is included in the formula offered in this specification for neuropathy.

In the fourth specific embodiment, the treatment approach which uses a therapy constituent, nutrition

constituents, and these constituents is offered especially for the treatment of cardiovascular disease for the condition relevant to an arteriosclerosis lesion (blood vessel denaturation). The individual which has the symptom and condition relevant to an arteriosclerosis lesion may be medicated with the constituent of this invention according to various paths, and a desirable constituent is a constituent for internal use. The nutrition constituent for prevention of cardiovascular disease is offered. The formula which suited since it was used by the diabetic for offering the further benefit for the treatment of diabetic complication or prevention is included in the formula for the cardiovascular disease offered in this specification.

In addition, in another specific embodiment, the treatment approach which uses a therapy constituent, nutrition constituents, and these constituents is offered for a dental disease and gum disease. The individual which has the symptom and condition relevant to a disease of a gear tooth and gum may be medicated with the constituent of this invention according to various paths, and a desirable constituent is a constituent for internal use. The nutrition constituent for prevention of the disease of a gear tooth and gum is offered. the formula which suited since it was used by the diabetic in order to offer the further benefit for the treatment of diabetic complication or prevention is included in the formula offered by this detail letter for the disease of a gear tooth and a gear-tooth periphery.

The constituent of this invention controls the stress of oxidation for specification more in the individual which has the condition or the symptom relevant to microangiopathy especially the individual which has diabetic complication, and the individual which has a diabetic retinopathy and/or renal dysfunction, and offers a suitable neovascularity regulator, and combines preferably a nutrition (for example, minerals and a vitamin) and the component which improves balance by offering a factor required for a stimulus or promotion of collagen composition and blood vessel organization recovery. At least, partially, a nutrition, a vitamin, and cofactor are offered in order to compensate the outflow of the nutrition typically observed by a diabetic and the old man. Combination with the plant extract which offers the antioxidation effectiveness containing the bioflavonoids (bioflavanoid) (for example, pro anthocyanidin (proanthocyanidin)), genistein (genistein), a die zein (daidzein) and a soybean isolation object (specific source of supply of genistein and/or a die zein), a cartilage, or the neovascularity regulator preferably chosen from the group of chondroitin sulfate is included in a desirable combination of an anti-oxidant and a neovascularity regulator. A desirable neovascularity regulator is chondroitin sulfate to which promotion or a stimulus also carries out collagen composition and blood vessel anagenesis.

or [ that the condition and symptom relevant to an arteriosclerosis lesion and microangiopathy improve these conditions or symptoms with the sufficient result partially / the treatment approach which uses the multicomponent constituent of this invention, and these / at least ] -- or in order to make it go back, it is based on recognition that it is as a result of the multiple factor etiology which needs consideration of a multi-biochemistry factor.

or [ that an anti-oxidant, a neovascularity regulator, a collagen composition factor, and a nutrition component make reconstruction of a blood vessel matrix easy in a more desirable constituent by adjusting a glucose or insulin level, adjusting a lipid, and adjusting cholesterol absorption ] -- or it is combined with the component which promotes and/or controls an unsuitable immune response.

In a more desirable embodiment, the constituent of this invention uses biochemical or a different component which has therapy-functionality of resemblance of identitas. Functionally, in case [ these ] sources of supply may differ (for example, extract of different vegetation), and the chemical structures may differ and/or a similar component is administration, effective half lives may differ. Such a combination of a different component which has similar activity offers multiplication benefit and improvement which are not additional. The component of the constituent of this invention may be multicomponent mixture with each \*\*\*\*\* which has different functionality in itself. A different constituent component may have many biological functions from one in mixture, and a different component may have the biological functions which overlap although it differs. or [ differing structurally ] -- or it originates in a different source of supply -- functionally, use of a similar component fully enables content of the total matter of a high level, and may produce it from use of the single component of the arbitration of a high level -- while avoiding toxic effectiveness potentially, the activity

of desired level is attained. Use of a similar combination of a component offers functionally the kind [ activity / in therapy ] which has a different half-life in a therapy / nutrition constituent. For example, the desirable constituent of this invention combines the component which has the two or more different anti-oxidants or antioxidation effectiveness.

I. A formula specific to the use in the treatment and prevention of diabetic complications relevant to microangiopathy like renal dysfunction and a retinopathy is an extract which offers the main sources of supply of a pro anthocyanidin like the plant extract which has the antioxidation operation containing the formula IA:(i) bioflavonoids containing below :1. containing the following especially a cowberry leaf group extract, a grape seed extract, or a pine bark extract. The combination of; vegetable ingredient which may be used in order that the bioflavonoids (for example, ginkgo tree (ginkgo biloba)) of a lower pro anthocyanidin content may also fill up main sources of supply, and an extract may also be used.; (ii) Tea polyphenol which offers the glucose tolerance which increased, and the further antioxidation advantage (tea polyphenol); (iii) diabetic -- elimination -- originating -- a diet -- a sex -- lack -- or -- loss -- supplying -- a sake -- absorptivity -- zinc (preferably zinc (Krebs)) --; -- and -- (-- iv --) -- genistein -- and/or -- a die -- a zein --; -- soybean isolation object; containing genistein and/or a die zein --; whose neovascularity regulator; chondroitin sulfate chosen from a cartilage or chondroitin sulfate is also the desirable neovascularity regulator which participates in collagen composition -- a shark -- a cartilage is a desirable cartilage preparation object.

2. Formula IB Containing Following: Vitamin C;

Vitamin E;

Cowberry leaf extract (preferably low OPC (for example, 25% oligomer OPC));

Pine bark extract (preferably high OPC (for example, 85% or more of OPC))

Tea polyphenol;

Absorptivity zinc, especially zinc (Krebs);

Chondroitin sulfate; it reaches. The genistein of a soybean isolation object or equivalent level and/or die zein; and the need are accepted, and it is a cartilage preparation object.

(OPC is an oligomer pro anthocyanidin)

3. Formula IC Glucosamine Sulfuric Acid Containing Following: Formula IB; it Reaches. (Preferably Glycosaminoglycan and Source of Supply of Glycosamine (Construction Block of Collagen Composition (Building Block)))

4. Formula ID containing the following: Formula IC; it reaches. Antioxidation carotinoid (for example, lutein (lutien) and/or zeaxanthin; and vitamin D3, preferably superfluous calcification most or its derivative which is not guided at all substantially (for example, 22-OKISA-vitamin D3)).

5. Formula IE Containing Following: Formula ID;

Grape seed extract (known also as a leuco anthocyanidin);

Vitamin A (acetate or palmitate);

Source of supply of a taurine, especially a gay taurine;

Absorptivity magnesium, especially magnesium (Krebs);

Absorptivity calcium, especially calcium (Krebs);

Absorptivity chromium, especially picolinic acid chromium; it reaches. An absorptivity potassium, especially potassium citrate.

6. Formula IF Containing Following: Formula IE;

Source of supply of essential fatty acid, especially a combination-ized diene fatty acid (dienoic fatty acid) (for example, linolic acid);

Folic acid;

Vitamin B2;

Vitamin B6; it reaches. Vitamin B12.

7. Formula IG containing the following: Formula IF; it reaches. Melatonin.

8. Formula IH Containing Following: Formula IG;

Gymnema Silvester (Gymnema sylvestre);

Fenugreek (preferably cleaning powder);

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-511153

(P2001-511153A)

(43) 公表日 平成13年8月7日(2001.8.7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト* (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	B
31/355		31/355	
31/375		31/375	
31/726		31/726	
33/06		33/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 79 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-533193  
(86) (22) 出願日 平成10年2月4日(1998.2.4)  
(85) 翻訳文提出日 平成11年8月4日(1999.8.4)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 0 2 0 0 5  
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 3 3 4 9 4  
(87) 国際公開日 平成10年8月6日(1998.8.6)  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 3 7 , 0 8 4  
(32) 優先日 平成9年2月4日(1997.2.4)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 4 3 , 2 6 2  
(32) 優先日 平成9年4月17日(1997.4.17)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 コスバブ, ジョン ブイ.  
アメリカ合衆国 コロラド 80435, ディ  
ロン, ピー. オー. ボックス 1728  
(72) 発明者 コスバブ, ジョン ブイ.  
アメリカ合衆国 コロラド 80435, ディ  
ロン, ピー. オー. ボックス 1728  
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管変性性疾患の予防および処置のための組成物および方法

(57) 【要約】

本発明は、微小血管障害および動脈硬化症病変と関連した症状および疾患状態の処置および予防のための栄養および治療組成物、ならびにこの組成物の使用方法に関する。詳細には、本発明は、糖尿病性網膜症および腎障害の処置に有用な組成物に関し、黄斑変性症および白内障を含む他の網膜障害の処置に有用な組成物に関し、創傷治癒に有用な組成物に関し、神経障害の処置および予防に有用な組成物に関し、心血管疾患の処置および予防に有用な組成物に関し、そして、歯および歯周の障害の処置および予防に有用な組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

1. 微小血管障害または動脈硬化症病変に関連した症状および状態の改善のための組成物であって、

(a) 抗酸化効果を提供するために有効な量の、バイオフィラボノイドを含有する、抗酸化効果を有する植物抽出物；および

(b) 新脈管形成のインヒビターである新生血管調節因子、  
を含有する、組成物。

2. 前記新生血管調節因子がコンドロイチン硫酸である、請求項1に記載の組成物。

3. 少なくとも2つの異なる植物供給源からの抗酸化バイオフィラボノイド植物抽出物を含有する、請求項1～2のいずれかに記載の組成物。

4. 前記新生血管調節因子がコンドロイチン硫酸であり、そして前記組成物がグルコサミンをさらに含有する、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

5. 抗酸化効果を提供するのに有効な量のマツ樹皮抽出物を含有する、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

6. 微小血管障害の糖尿病合併症の予防および処置のための、請求項1に記載の組成物であって、

(a) 抗酸化効果を提供するのに有効な組合せ量の抗酸化成分：

マツ樹皮抽出物；

コケモモ抽出物；

茶ポリフェノール；

ビタミンC；および

ビタミンE；

(b) 新脈管形成の阻害および/またはコラーゲンマトリックスの安定化に有効な量の新生血管調節因子成分コンドロイチン硫酸およびグルコサミン硫酸；および

(c) 栄養欠乏の補償に有効な量の吸収性亜鉛および吸収性クロム、  
を含有する、組成物。

7. 微小血管障害の糖尿病合併症の予防および処置のための、請求項1に記載の

組成物であって、

(a) 抗酸化効果を提供するためおよび/またはコラーゲン合成を刺激するため  
に有効な組合せ量の抗酸化成分：

抗酸化効果を有する植物抽出物；

抗酸化カロチノイド；

抗酸化フラボノイド；

チオクト酸(thiolic acid)；

ビタミンC；

ビタミンE；および

ビタミンA；

(b) 血管新生制御および/またはコラーゲン合成の刺激のために有効な組合せ量  
の新生血管調節因子およびまたはコラーゲン合成因子：

コンドロイチン硫酸、および

グルコサミン硫酸；

(c) 栄養欠乏の補償に有効な量の無機質：

吸収性亜鉛；

吸収性クロム；

吸収性マグネシウム；および

吸収性カルシウム、

を含有する、組成物。

8. 治療的および/または保護的機能を提供するために有効な量でそれぞれ存在  
する：

ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；および

イチョウ、

をさらに含有する、請求項7に記載の組成物。

9. 治療的および/または保護的機能を提供するのに有効な量でそれぞれ存在す  
る、処方I]の成分を含有する、請求項8に記載の組成物。

10. 創傷治療のための請求項1に記載の組成物であって、

(a) 抗酸化効果を提供するのに有効な量の抗酸化効果を有する植物抽出物；

(b) 血管新生制御および/またはコラーゲン合成促進を提供するのに有効な組合せ量のコンドロイチン硫酸およびグルコサミン硫酸；

(c) コラーゲン合成促進に有効な量の吸収性マグネシウム、  
を含有する、組成物。

11. 治療的または保護的效果を提供するのに有効な量でそれぞれ存在する：

マツ樹皮抽出物；

ブドウ種子抽出物；

茶ポリフェノール；

コンドロイチン硫酸；

グルコサミン硫酸；

ビタミンC；

吸収性マグネシウム、

を含有する、請求項10に記載の組成物。

12. 創傷治療に対する利益を生み出すのに有効な量のアロエベラをさらに含有する、請求項10～11のいずれかに記載の組成物。

13. 治療的および/または保護的效果を提供するのにそれぞれが有効な量であ

る：

ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；

チオクト酸(thiotic acid)；および

吸収性クロム、

をさらに含有する、請求項10～12のいずれかに記載の組成物。

14. 請求項10に記載の組成物を含有する、創傷治療軟膏であって、以下の成分：

抗酸化効果を有する植物抽出物；

コンドロイチン硫酸；

グルコサミン硫酸；および  
チオクト酸(thiotic acid)；

を含有し、各該成分が、局所適用に適したキャリア中、治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量である、創傷治療軟膏。

15. それぞれが治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量で存在する、処方IIGの成分を含有する、請求項10に記載の組成物。

16. 神経障害の処置および/または予防のための、請求項1に記載の組成物であって、

(a) 抗酸化効果を提供するのに有効な量の、バイオフィラボノイドを含む、抗酸化効果を有する植物抽出物；

(b) 新生血管調節因子；および

(c) 治療的または保護的效果を提供するのに有効な組合せ量で存在する、グルコサミンの供給源、  
を含有する、組成物。

17. 治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量で存在する、以

下の各成分：

マツ樹皮抽出物；

コンドロイチン硫酸；

グルコサミン硫酸；

吸収性マグネシウム；

吸収性カルシウム；

チオクト酸(thiotic acid)；

イチョウ；

茶ポリフェノール；

ビタミンC；および

必須脂肪酸供給源；

を含有する、請求項16に記載の組成物。

18. ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；および

吸収性クロム、

をさらに含有する、請求項16～17のいずれかに記載の組成物。

19. 局所適用のために処方された、請求項16～18のいずれかに記載の組成物。

20. 心血管疾患の予防および/または処置のための、請求項1に記載の組成物であって、

(a) 抗酸化効果を提供するのに有効な量の、バイオフィラボノイドを含む、抗酸化効果を有する植物抽出物；

(b) 治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量の、新脈管形成の阻害および/またはコラーゲン合成の刺激を提供するための新生血管調節因子；および

(c) 栄養欠乏の補償に有効な量で存在する吸収性亜鉛、

を含有する、組成物。

21. 治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量で存在する以下の各成分：

ビタミンC；

ビタミンE；

コケモモ抽出物；

マツ樹皮抽出物；

茶ポリフェノール；

ダイズ単離物；

コンドロイチン硫酸；

グルコサミン硫酸；および

吸収性亜鉛、

を含有する、請求項20に記載の組成物。

22. ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；および

吸収性クロム、

をさらに含有する、請求項20～21のいずれかに記載の組成物。

23. 虫菌および菌周病の処置および/または予防のための組成物であって、

(a) 抗酸化効果を提供するのに有効な量の、抗酸化効果を有する植物抽出物

；

(b) 栄養欠乏の補償に有効な量の吸収性カルシウム；および

(c) 治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量の、過剰カルシウム沈着を実質的に誘導しない、ビタミンD3誘導體またはアナログ、  
を含有する、組成物。

24. 治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量で存在する、以

下の各成分：

マツ樹皮抽出物；

茶ポリフェノール；

吸収性カルシウム；および

22-オキシビタミンD3、

を含有する、請求項23に記載の組成物。

25. ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；および

吸収性クロム、

をさらに含有する、請求項23～24のいずれかに記載の組成物。

26. 治療的および/または保護的效果を提供するのに有効な量で存在する、以

下の各成分：

ショウガ；

アリシン；および/または

甘草抽出物、

をさらに含有する、請求項1に記載の組成物。

27. 微小血管障害または動脈硬化症病変を有する個体における、微小血管障害  
および/または動脈硬化症病変と少なくとも一部関連した、症状、状態または障

害を処置および/または予防のための方法であって、該個体に、請求項1～5および26のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

28. 糖尿病性微小血管障害を有する個体における、糖尿病性微小血管障害に関連した、症状、状態または障害を処置および/または予防するための方法であって、該個体に、請求項6～9のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

29. 治癒が遅いまたは再発性の創傷を有する個体における、該創傷を処置するための方法であって、該個体に、請求項10～15のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

30. 心血管疾患を有するか、または該疾患を発現する危険性がある個体における、該疾患の処置および/または予防のための方法であって、該個体に、請求項16～19のいずれかに記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

31. 神経障害の状態を有するかまたは該状態を発現する危険性がある個体における、神経障害の処置および/または予防のための方法であって、該個体に、請求項20～22に記載のいずれかの組成物を投与する工程を包含する、方法。

32. 虫歯、歯周病および他の歯肉障害の疾患または状態を有する個体における、虫歯、歯周病および他の歯肉障害の処置および/または予防のための方法であって、該個体に、請求項23～25に記載のいずれかの組成物を投与する工程を包含する、方法。

### 【発明の詳細な説明】

#### 血管変性性疾患の予防および処置のための組成物および方法

##### 関連出願に対する相互参照

本出願は、1997年2月4日に提出された米国仮出願第60/037,084号および1997年4月17日に提出された米国仮出願第60/043,262号（これらの両方が、本明細書中でその全体が参考として援用される）に対する優先権を主張する。

##### 発明の分野

本発明は、血管障害および毛細血管障害（微小血管障害(microangiopathy)および動脈硬化症病変(macroangiopathy)）に関連する疾患症状および状態を改善するための栄養および治療組成物の使用に関する。本発明の組成物には、抗酸化剤、新生血管調節因子、コラーゲン合成に関与するプロモーターまたは補因子、ならびに欠乏症を補充するためのビタミンおよび無機質が含まれる。

##### 発明の背景

血管変性は、動脈硬化症病変および微小血管障害（毛細血管変性）のいずれも、集団の実質的部分をもたらす種々の変性疾患状態の根本的原因であると考えられている。血管変性は、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、および溶菌斑沈着に直接関連し、そして網膜（網膜症を含む）、腎臓（腎障害）、および神経系（神経障害）の変性状態、ならびに皮膚潰瘍に間接的に関連する。

広範な種々の処置が、微小血管障害、特に網膜症、腎障害、および神経障害に関連する状態について提唱されている。同様に、種々の処置および予防的処方が、心血管疾患について提唱されている。これらの処置は、成功が限られているかまたは全く成功していない。いくつかの場合には、アレルギー反応、副作用、薬物相互作用、または薬物治療の実行不可能なことが、深刻な問題を引き起こしている。

このような大多数の人々に影響を与える上記の症状の発症を、一時的にでさえ

遅らせるかまたは逆行させる処置の方法についての深刻なおよび実質的な必要性が明らかに存在する。また、このような状態の発症または悪化を予防するための

方法についての必要性が明らかに存在する。

本発明は、血管変性および毛細血管変性と関連する疾患状態の処置および予防のための栄養組成物および治療組成物に関する。本明細書中で提供される組成物は、以下を含む種々の状態を処置するのに有用である：心血管疾患、網膜の疾患、腎障害、および神経障害。本発明の組成物はまた、創傷処置においておよび歯のおよび歯周部の疾患の処置および予防において有用である。網膜症、腎障害、神経障害、再発性の治癒の遅い創傷、ならびに歯肉疾患および歯損傷は、糖尿病の合併症である。本発明の処方には、糖尿病の合併症を改善するために特に処方された処方が含まれる。

本発明の組成物には、抗酸化剤、新生血管調節因子、コラーゲン合成を促進または刺激し、そして栄養を提供する因子、栄養バランスを提供するビタミンおよび他の成分が含まれる。さらなる成分は、糖尿病に恩恵を提供する。これらの組成物は、血管変性を矯正することによる、ならびに健常な血管および毛細血管組織を維持することによる、症状および疾患状態の改善に関する。

本発明の処置の多成分組成物および方法は、これらが疾患の状態に寄与すると考えられている複数の関連する因子を同時に改善することを意図される点において以前に提唱された処置とは異なる。糖尿病の合併症（網膜症および腎障害を含む）の処置のためのほとんどの以前の治療組成物は、疾患状態の1つの局面のみを処置することを試みていた。

#### 発明の要旨

本発明は、少なくとも部分的に組織における酸化のストレスおよびコラーゲンの分解に起因する組織および細胞の損傷から生じる疾患状態、症状、および障害を改善するための栄養組成物および治療組成物の使用に関する。特に、本発明の栄養組成物および治療組成物は、血管および毛細血管損傷（動脈硬化症病変および微小血管障害を含む）に関連する症状および疾患状態の予防および処置において有用である。本発明は特に、糖尿病の合併症、網膜症、腎障害、神経障害、心

血管障害および疾患、治癒の遅いかまたは再発性の創傷、ならびに歯肉および歯障害（歯周病を含む）の予防および処置のための組成物および方法を提供する。

これらの障害の全ては、共通の病因学的な因子を共有すると考えられており、その結果、関連する成分を含有する組成物がこれらの障害および状態の処置および/または予防のために有効である。

特定の実施態様において、本発明は、微小血管障害に関連する状態および症状、特に微小血管障害に関連する真性糖尿病の合併症を改善するための治療組成物および栄養組成物、ならびにこれらの組成物を使用する処置方法を提供する。より詳細には、本発明の方法および組成物は、糖尿病の網膜症および腎障害の改善および処置に有用である。本発明の方法および組成物はさらに、黄斑変性症、白内障、および緑内障のような他の変性性の眼球の状態の処置において有用である。

別の特定の実施態様において、本発明は、創傷治療のための、特に再発性および/または治療の遅い創傷の処置（とりわけ、褥瘡の処置を含む）のための、治療組成物および栄養組成物ならびにこれらの組成物を使用する処置方法を提供する。本発明の組成物は、種々の経路によって治療の遅いかまたは再発性の創傷を有する個体へ投与され得、好ましい組成物は、経口投与のための組成物である。本発明はまた、創傷部位への局所適用のための、特に軟膏の形態での、創傷治療処方物を提供する。このような創傷の発達の危険性がある個体における、創傷の発達の予防のため、または治療の遅い創傷の再発を予防するために有用な栄養組成物もまた提供される。創傷治療のための本明細書中に提供される処方は、糖尿病の合併症の処置または予防のためのさらなる恩恵を提供するために糖尿病患者によって使用されるために適合された処方を含む。

第三の特定の実施態様において、本発明は、神経障害に関連する症状および疾患状態のための治療組成物および栄養組成物ならびにこれらの組成物を使用する処置方法を提供する。本発明の組成物は、種々の経路によって神経障害を有する個体に投与され得、好ましい組成物は、経口投与のための組成物である。本発明はまた、神経障害の症状を軽減するための（痛み止めを含む）局所適用のための処方を提供する。神経障害のような症状の発症の危険性がある個体において、神経障害を予防するため、または神経障害の症状の再発を予防するために有用な栄

養組成物もまた提供される。神経障害のために本明細書中で提供される処方には、糖尿病の合併症の処置または予防のためのさらなる恩恵を提供するための糖尿病患者によって使用されるために適合された処方を含む。

第四の特定の実施態様において、治療組成物および栄養組成物ならびにこれらの組成物を使用する処置方法が、動脈硬化症病変（血管変性）に関連する状態のため、特に心血管疾患の処置のために提供される。本発明の組成物は、動脈硬化症病変に関連する症状および状態を有する個体に種々の経路によって投与され得、好ましい組成物は、経口投与のための組成物である。心血管疾患の予防のための栄養組成物が提供される。本明細書中で提供される心血管疾患のための処方には、糖尿病の合併症の処置または予防のためのさらなる恩恵を提供するための糖尿病患者によって使用されるために適合された処方が含まれる。

なお別の特定の実施態様において、治療組成物および栄養組成物ならびにこれらの組成物を使用する処置方法が、歯の疾患および歯周病のために提供される。本発明の組成物は、種々の経路によって歯および歯肉の疾患に関連する症状および状態を有する個体に投与され得、好ましい組成物は、経口投与のための組成物である。歯および歯肉の疾患の予防のための栄養組成物が提供される。歯および歯周部の疾患のために本明細書中で提供される処方には、糖尿病の合併症の処置または予防のためのさらなる恩恵を提供するために糖尿病患者によって使用されるために適合された処方が含まれる。

本発明の組成物は、微小血管障害に関連する状態または症状を有する個体、特に糖尿病の合併症を有する個体、より特定には糖尿病の網膜症および/または腎障害を有する個体において、酸化のストレスを制御し、適切な新生血管調節因子を提供し、そしてコラーゲン合成および血管組織回復の刺激または促進に必要な因子を提供し、好ましくは栄養（例えば、無機質およびビタミン）、バランスを改善する成分を組み合わせる。栄養、ビタミン、および補因子は、少なくとも部分的に、糖尿病患者および老人に代表的に観察される栄養の流出を補償するために提供される。抗酸化剤および新生血管調節因子の好ましい組み合わせには、バイオフィラボノイド (bioflavanoid) (例えば、プロアントシアニジン (proanthocyanidin)) を含む抗酸化効果を提供する植物抽出物と、ゲニステイン (genistei

n)、ダイゼイン(daidzein)、ダイズ単離物(ゲニステインおよび/またはダイゼインの特定の供給源)、軟骨、または好ましくはコンドロイチン硫酸の群から選択される新生血管調節因子との組み合わせが含まれる。好ましい新生血管調節因子は、コラーゲン合成および血管組織再生を促進または刺激もするコンドロイチン硫酸である。

本発明の多成分組成物およびこれらを使用する処置方法は、少なくとも部分的に、動脈硬化症病変および微小血管障害に関連する状態および症状が、これらの状態または症状を首尾良く改善するかまたは逆行させるために多生化学因子の考慮を必要とする多因子病因学の結果であるという認識に基づいている。

より好ましい組成物において、抗酸化剤、新生血管調節因子、コラーゲン合成因子、および栄養成分が、グルコースまたはインスリンレベルを調節し、脂質を調節し、コレステロール吸収を調節し、血管マトリックスの再構成を容易にするかまたは促進し、および/または不適切な免疫応答を抑制する成分と組み合わせられる。

より好ましい実施態様において、本発明の組成物は、同一のまたは類似の生化学的または治療的機能性を有する異なる成分を利用する。これらの機能的に類似の成分は、供給源が異なり得(例えば、異なる植物の抽出物)、化学構造が異なり得、および/または投与の際に有効半減期が異なり得る。類似の活性を有する異なる成分のこのような組み合わせは、相乗的な付加的でない恩恵および改善を提供する。本発明の組成物の成分は、それ自体、異なる機能性を有するそれぞれの亜成分との多成分混合物であり得る。異なる組成物成分は、混合物において1つより多くの生物学的機能を有し得、そして異なる成分は、異なるが重複する生物学的機能を有し得る。構造的に異なるかまたは異なる供給源に由来する機能的に類似の成分の使用は、十分に高レベルの総物質の含有を可能にし、高レベルの任意の単一の成分の使用から生じ得る潜在的に毒性の効果を避ける一方で、所望のレベルの活性を達成する。治療/栄養組成物における機能的に類似の成分の組み合わせの使用は、異なる半減期を有する治療的に活性な種を提供する。例えば、本発明の好ましい組成物は、2つ以上の異なる抗酸化剤または抗酸化効果を有

する成分を組み合わせる。

I. 腎障害および網膜症のような、微小血管障害に関連する糖尿病合併症の処置および予防における使用に特異的な処方は、以下を含む：

1. 以下を含む処方IA：

(i) バイオフラボノイドを含む抗酸化作用を有する植物抽出物、特にコケモモ属抽出物、ブドウ種子抽出物、またはマツ樹皮抽出物のような、プロアントシアニジンの主要な供給源を提供する抽出物。より低いプロアントシアニジン含有量のバイオフラボノイド（例えば、イチョウ (*ginkgo biloba*)）もまた、主要な供給源を補充するために用いられ得る；植物材料および抽出物の組合せもまた、用いられ得る；

(ii) 増加したグルコース耐性およびさらなる抗酸化利点を提供する茶ポリフェノール (tea polyphenol)；

(iii) 糖尿病性の排泄に起因する食餌性の欠乏または損失を補充するための吸収性亜鉛（好ましくは、亜鉛 (Krebs)）；および

(iv) ゲニステインおよび/またはダイゼイン；ゲニステインおよび/またはダイゼインを含むダイズ単離物；軟骨またはコンドロイチン硫酸から選択される新生血管調節因子；コンドロイチン硫酸もまた、コラーゲン合成に関与する好ましい新生血管調節因子である；サメ軟骨は、好ましい軟骨調製物である。

2. 以下を含む処方IB：

ビタミンC；

ビタミンE；

コケモモ抽出物（好ましくは、低OPC（例えば、25%オリゴマーOPC））；

マツ樹皮抽出物（好ましくは、高OPC（例えば、85%以上のOPC））

茶ポリフェノール；

吸収性亜鉛、特に亜鉛 (Krebs)；

コンドロイチン硫酸；および

ダイズ単離物、または等価なレベルのゲニステインおよび/またはダイゼイン；ならびに必要な応じて軟骨調製物。

(OPCは、オリゴマープロアントシアニジンである)

3. 以下を含む処方IC:

処方IB; および

グルコサミン硫酸 (好ましくは、グリコサミノグリカンおよびグリコサミンの供給源 (コラーゲン合成の構築ブロック (building block)))

4. 以下を含む処方ID:

処方IC; および

抗酸化カロチノイド (例えば、ルテイン (lutien) および/またはゼアキサンチン; ならびに

ビタミンD3、好ましくは、過剰カルシウム沈着をほとんどまたは実質的に全く誘導しない、その誘導体 (例えば、22-オキサー-ビタミンD3) )。

5. 以下を含む処方IE:

処方ID;

ブドウ種子抽出物 (ロイコアントシアニジンとしても知られる);

ビタミンA (酢酸塩またはパルミチン酸塩);

タウリン、特にホモタウリンの供給源;

吸収性マグネシウム、特にマグネシウム (Krebs);

吸収性カルシウム、特にカルシウム (Krebs);

吸収性クロム、特にピコリン酸クロム; および

吸収性カリウム、特にクエン酸カリウム。

6. 以下を含む処方IF:

処方IE;

必須脂肪酸、特に結合体化ジエン脂肪酸 (dienoic fatty acid) (例えば、リノール酸) の供給源;

葉酸;

ビタミンB2;

ビタミンB6; および

ビタミンB12。

## 7. 以下を含む処方IG:

処方IF; および

メラトニン。

## 8. 以下を含む処方IH:

処方IG;

ギムネマシルベスタ (*Gymnema sylvestre*) ;

コロハ種子 (好ましくは脱脂粉末) ;

$\omega$  3脂肪酸、特に結合体化ジエン脂肪酸 (例えば、リノール酸 (ALA) および/またはエイコサペンタエン酸 (EPA)) の供給源、好ましい供給源は粉碎アマ種子である ;

イチョウ; および

リコピンおよび/または  $\beta$ -カロチン (さらなる抗酸化カロチノイド) 。

## 9. 以下を含む処方IJ:

処方IH;

L-カルニチン;

ケルセチン;

補酵素Q、特に補酵素Q<sub>10</sub> (CoQ10);

N-アセチル-L-システイン; および

チオクト酸 ( $\alpha$  リポ酸) 。

## 10. 以下を含む処方IK:

処方IJ;

吸収性セレン;

インドール-3-カルビノール;

グルタチオン;

以下から選択されるアミノ酸: L-アラニン、L-システイン、またはL-トリプトファン;

分岐鎖アミノ酸: L-ロイシン、L-イソロイシン、またはL-バリン;

塩酸ベタイン;

ペプシン；および

重炭酸ナトリウム。

11. 以下を含む処方II：

処方IK；

オイゲノール；および

フィトステロール(Pytosterol)、特にC24置換コレステロール誘導体。

処方IA~IIは、必要に応じてアスピリンおよびNSAIDS（非ステロイド性抗炎症剤）と組合せられ、そして必要に応じて硫酸プロタミンおよび/またはDHEA（デヒドロエピアンドロステロン）と組合せられ得る。強力なプロアントシアニジンを含む抽出物である赤ワイン抽出物はまた、他のプロアントシアニジンの代わりに、またはそれに加えて処方IA~II中で用いられ得る。処方IA~IKは、ペプチドホルモンとも組合せられ得る：カルシトニンおよび/またはアミリン。これは、糖尿病を有する個体に明白な治療利益を提供する。

II. 以下を含む、創傷治癒、特に褥瘡を含む慢性創傷、持続性創傷または再発性創傷の治癒における使用に特異的な処方は、：

1. 以下を含む処方IIA（非糖尿病用処方）：

(i)プロアントシアニジンのようなバイオフィラボノイドの主要な供給源（コケモモ抽出物、ブドウ種子抽出物またはマツ樹皮抽出物を含む）を含む抗酸化効果を有する植物抽出物。マツ樹皮抽出物が好ましい。マツ樹皮抽出物は、優れた抗酸化剤であり、かつコラーゲン合成を促進し、哺乳類動物コラーゲナーゼを阻害もす

る抗炎症剤である。より低いプロアントシアニジン含有量のバイオフィラボノイド（例えば、イチヨウ）はまた、主要な供給源を補充するために用いられ得る；植物材料および抽出物の組合せもまた用いられ得る；

(ii)コラーゲン性組織の再構築を促進し、グルコサミン性能を増強する新生血管調節因子、特にコンドロイチン硫酸；

(iii)ヒアルロン酸産生を増加させ、創傷治癒を促進するグルコサミン硫酸および他のグルコサミンの供給源；および

(iv)コラーゲン合成およびグルコサミン利用性を補助する吸収性マグネシウムの

供給源、好ましくは、リンゴ酸マグネシウム；

2. 以下を含む処方IIB（非糖尿病用処方）：

マツ樹皮抽出物；

ブドウ種子抽出物（ロイコアントシアニン）；

茶ポリフェノール；

コンドロイチン硫酸；

グルコサミン硫酸；

ビタミンC（コラーゲン形成を促進し、毛細血管を強化する抗酸化剤）；

吸収性マグネシウム；および

以下から選択されるアミノ酸：L-アルギニン、L-システイン、グリシン、L-メチオニン、L-スレオニンまたはL-プロリン。

3. 以下を含む処方IIC（非糖尿病用処方）：

処方IIB；

チオクト酸（ $\alpha$ リポ酸）；

コケモモ抽出物；

ニコチン酸アミド；

アロエベラ（好ましくは粉末形態）；

吸収性カルシウム（例えば、クエン酸カルシウム、リンゴ酸カルシウムおよびそれらの混合物）

ビタミンA（組織のコラーゲン含有量を増加させる抗酸化剤）；

吸収性亜鉛、例えば亜鉛(Krebs)；および必要に応じて

軟骨調製物、好ましくはウシ軟骨。

4. 以下を含む処方IID（非糖尿病用処方）：

処方IIC；

必須脂肪酸、特に結合体化ジエン脂肪酸（すなわち、リノール酸）の供給源；

葉酸；

ビタミンB12；

ビタミンB6；

Co-Q-10;

ビタミンD3 (最小限の過剰カルシウム沈着を有する誘導体) ;

吸収性カリウム、例えばクエン酸カリウム;

ビタミンK1; および

タウリン (例えば、L-タウリンまたはホモタウリン) の供給源。

5. 以下を含む処方IIE (非糖尿病用処方) :

処方IID;

ビタミンB2;

ビタミンB1;

塩酸ペタイン;

ペプシン;

重炭酸ナトリウム;

イチョウ;

抗酸化カロチノイド (ルテインもしくはゼアキサンチンまたは $\beta$ カロチンおよび/もしくはリコピン) ; ならびに

ビタミンB5 (パントテン酸) 。

6. 以下を含む処方IIF (非糖尿病用処方) :

処方IIE;

N-アセチル-L-システイン;

硫酸プロタミン;

ダイズ単離物; および必要に応じて

フィトステロール、特にC24置換コレステロール誘導体 (例えば、コレスタチン(Cholestatin)III) ; ならびに/または

処方物中にまだ含まれていない栄養性無機質を含む無機質複合体 (好ましくは鉄を除く) 。

7. 以下を含む処方IIG (非糖尿病用処方) :

処方IIF;

ビタミンB複合体成分 (これらの成分は処方IIF中に既になくともよい) ; お

よび

軟骨調製物、好ましくはウシ軟骨。

8. 処方IIA~IIGのいずれも、以下の既に含まれているわけではない任意のものを含めることによる糖尿病用処方物として調整され得る：

ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；

アミリン；

ゲルタチオン；

チオクト酸；

吸収性クロム（例えば、ピコリン酸クロム）；および

存在するのであれば、ニコチン酸アミドを除去することによる。

9. 過剰の鉄は、創傷治癒に阻害性であり得る。従って、鉄は、処方IIFの無機質複合体から除外される。処方IIA~IIGのいずれかは、非糖尿病用および糖尿病用処方物の両方とも、鉄欠乏症を充足するに十分な吸収性鉄の添加により、鉄欠乏症個体での使用のために調製され得る。

10.  $\omega^3$ 脂肪酸は、創傷治癒の初期段階で潜在的に阻害性であるために、上記の創傷治癒組成物から除外される。しかし、これらの成分は、例えば、長期入院が開始する場合に、創傷が生じる前に、または創傷部位が十分に治癒した後のような、予防的創傷治癒処方に含まれ得る。

処方IIA~IIGは、非糖尿病用および糖尿病用処方物のいずれも、経口投与が意図される。

処方IIA~IIG（糖尿病用および非糖尿病用）のいずれかは、以下の成分を経口的な創傷治癒処方物に添加することによって、創傷治癒軟膏として処方され得る

：

(i)抗生物質；

(ii)ハチミツ（好ましくは未加工）および/または糖類および/またはグリセリン；

(iii)アルギン酸（ゲル化多糖類、好ましくは海藻由来、例えば、アルギン酸ナ

トリウムまたはアルギン酸カルシウム)

(iv)以下の群から選択される1つ以上のアミノ酸:

L-プロリン; L-システイン; L-アルギニン; グリシン; L-スレオニン; または分岐鎖アミノ酸 (経口処方物に既に含まれていない場合)。

局所的適用に適切な任意の抗生物質が用いられ得、これは、例えば、以下を含む: 過酸化水素(30%)、ポリエチレングリコール400、酢酸、またはベタイン (betadine)。糖類には、ブラウンシュガー、グラニュー糖、または粉糖が挙げられ得る。創傷治癒軟膏は、さらなる創傷治癒効果のために、必要に応じて軟骨、アラントインおよび/または尿素を含む。抗生物質および他の活性な成分は、所望の治療的効果または栄養的效果 (例えば、局所的欠乏を補うために) を提供するための有効量で創傷治癒軟膏に含まれる。糖類、ハチミツ、またはグリセリンは、軟膏処方物に適切な薬学的キャリアで置換され得る。好ましい実施態様において、

糖類およびハチミツ (または薬学的キャリア) は、軟膏の約50重量%~約70重量%を表し; 抗生物質は、20~40重量%を表し; そして他の成分は、約1~20重量%を表す。

創傷治癒軟膏はまた、pH制御剤、ビタミンおよび/または無機質の組合せ、付加的な脈管増強剤、浸透圧安定化剤、および酵素を含み得る。

局所的適用のための賦形剤には、とりわけ以下が挙げられる: アルギン酸、ペクチン、ゼラチン、ゼラチン誘導体、セルロース誘導体、クアルガム (quar gum)、アカシアガム、カラヤガム、トラガカンガム、イナゴマメガム、寒天、デキストラン、デキストラン誘導体、ガッチガム (ghatti gum)、キサンタンガム、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリエチレングリコール、グリセロール、ポリプロピレングリコール。

軟膏および他の局所的処方物と組合せ得る他の添加剤には、以下が挙げられる: 着色剤、矯味・矯臭剤、濃厚剤、乳化剤、界面活性剤、および可溶化剤。

処方IIA~IIHは、必要に応じてアスピリンおよび/または適切な場合にはNSAID Sと組み合わせられる。強力なプロアントシアニジンを含む抽出物である赤ワイン

抽出物もまた、他のプロアントシアニジンの代わりに、またはそれに加えて、処方IIA~IIHに用いられ得る。

処方IIA~IIH（糖尿病用および非糖尿病用）は、必要に応じて以下を含み得る：

麒麟血（特定の創傷治癒機能を有する抽出物を含むプロアントシアニン）；および/または *Centella asiatica* もしくはその抽出物。

III. 以下を含む神経障害の処置および予防における使用に特異的な処方：

1. 以下を含む処方IIIA（非糖尿病用）：

(i) プロアントシアニジンの主要な供給源（例えば、コケモモ抽出物、ブドウ種子抽出物またはマツ樹皮抽出物）を含む抗酸化効果を有する植物抽出物。より低いプロアントシアニン含有量のバイオフィラボノイド（例えば、イチヨウ）もまた、主要な供給源を補充するために用いられ得る；植物材料および抽出物の組合せもまた用いられ得る；

(ii) 新生血管調節因子、特にコンドロイチン硫酸；および

(iii) グルコサミン硫酸（グルコサミンの供給源）。

2. 以下を含む処方IIIB（非糖尿病用）：

マツ樹皮抽出物；

コンドロイチン硫酸；

グルコサミン硫酸；

吸収性マグネシウム、例えばリンゴ酸マグネシウム；

吸収性カルシウム、例えば、カルシウム (Krebs)；

チオクト酸（ $\alpha$ リボ酸）；

イチヨウ；

茶ポリフェノール；

ビタミンC；および

必須脂肪酸の供給源（ビタミンCおよび必須脂肪酸は、両方とも、例えば、アスコルビンγリノール酸として供給され得る）。

3. 以下を含む処方IIIC（非糖尿病用）：

処方IIB;

ビタミンB複合体;

Co-Q-10;

ビタミンE;

ビタミンD3 (好ましくは過剰カルシウム沈着をほとんどまたは実質的に全く誘導しない誘導体);

ビタミンK1; および

$\omega$  3脂肪酸の供給源 (例えば、アマ種子)。

4. 以下を含む処方IIID (非糖尿病用):

処方IIIC;

吸収性カリウム (例えば、クエン酸カリウム);

吸収性亜鉛 (例えば、亜鉛(Krebs));

ダイズ単離物;

抗酸化カロチノイド (例えば、ルテインもしくはゼアキサンチンまたは $\beta$ カロチンおよび/もしくはリコピン); ならびに  
葉酸。

5. 以下を含む処方IIIE (非糖尿病用):

処方IIID;

ブドウ種子抽出物 (ロイコアントシアニン);

ビタミンA;

タウリン (例えば、ホモタウリンまたはL-タウリン) の供給源; および  
硫酸プロタミン。

6. 以下を含む処方IIIE (非糖尿病用):

処方IIID; および/または

分岐鎖アミノ酸; および/または

メラトニン; および/または

軟骨または軟骨調製物の供給源 (例えば、サメ軟骨)。

7. 以下を含む処方IIIF (非糖尿病用):

処方IIID±処方IIIEのオプション；

吸収性セレン；

N-アセチル-L-システイン；

グルタチオン；

塩酸ベタイン；

ペプシン；

重炭酸ナトリウム；

コケモモ抽出物；および必要に応じて

フィトステロール；および/または

無機質複合体（処方IIIA～Eにおいて上記に記載の無機質を除く）。

8. 処方IIIA～IIIFは、既に含まれていない以下のいずれかを添加することによって糖尿病用処方物として調製され得る：

ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；

グルタチオン；

チオクト酸（処方中に既に含まれていない場合、 $\alpha$ リポ酸）；

ピコリン酸クロムのような吸収性クロム；ならびに必要なに応じて

ミオイノシトールおよびビオチン。

神経障害の処置および予防のための処方IIIA-IIIF（糖尿病性および非糖尿病性）は、アスピリンおよび/またはNSAIDSと組み合わせられ得る。

処方IIIA-IIIF（糖尿病性および非糖尿病性）はまた、さらなる抗酸化効果を有するグルタチオンペルオキシダーゼを含み得る。赤ワイン抽出物（強力なプロアントシアニジン含有抽出物）もまた、他のプロアントシアニジンの代わりに、または他のプロアントシアニジンに加えて処方IIIA-IIIFに使用され得る。

処方IIIA-IIIF（糖尿病性および非糖尿病性）の化合物は、患部への局所的な適用についての適切なキャリア物質で処方され得る。

IV. 心血管疾患の予防および処置における使用のための特定の処方物は、以下を含む：

1. 以下を含む処方IVAC(非糖尿病性) :

(i) バイオフラボノイドを含む抗酸化効果を有する植物抽出物で、詳細には、プロアントシアニジンの主要供給源(例えば、コケモモ抽出物、ブドウ種子抽出物、またはマツ樹皮抽出物)を提供する抽出物。低プロアントシアニン含有量のバイオフラボノイド(例えば、イチョウ(Ginkgo Biloba))もまた、主要供給源を補充するために使用され得;植物物質および抽出物の組合せもまた、使用さ

れ得る;

(ii) 吸収性亜鉛、好ましくは食餌性の欠乏、または糖尿病患者の排泄物に起因する減少を補充するための亜鉛(Krebs);ならびに

(iii) ゲニステインおよび/またはダイゼイン(diadzein)から選択される新生血管調節因子;ゲニステインおよび/またはダイゼインを含むダイズ単離物;サメ軟骨またはコンドロイチン硫酸。

2. 以下を含む処方IVB(非糖尿病性) :

ビタミンC;

ビタミンE;

コケモモ抽出物(好ましくは、低OPC、例えば、25%のオリゴマーのOPC);

マツ樹皮抽出物(好ましくは、高OPC、例えば、85%またはそれより高いOPC);

茶ポリフェノール;

吸収性亜鉛、詳細には亜鉛(Krebs);

ダイズ単離物、または同レベルのゲニステインおよび/またはダイゼイン;ならびに

コンドロイチン硫酸;

グルコサミン硫酸;および必要に応じて軟骨処方物(例えば、サメ軟骨(OPCはオリゴマーのプロアントシアニン))

3. 以下を含む処方IVC(非糖尿病性) :

処方IVB;

抗酸化カロチノイド(例えば、ルテインおよび/またはゼアキサンチン);

ブドウ種子抽出物(ロイコアントシアニンとしても公知である);

ビタミンA (パルミチン酸の酢酸塩) ;

タウリン、詳細にはホモタウリンの供給源 ;

硫酸プロタミン ;

吸収性マグネシウム、詳細にはリンゴ酸塩および/またはマグネシウム (Krebs) ;

吸収性カルシウム、詳細にはカルシウム (Krebs) ;

吸収性カリウム ; ならびに

ビタミンD<sub>3</sub>、好ましくは過剰カルシウム沈着をほとんど誘導しないか、または実質的に全く誘導しないその誘導體 (例えば、22-オキサービタミンD<sub>3</sub>)。

4. 以下を含む処方IVD:

処方IVC

必須脂肪酸の供給源 (例えば、結合ジエン性 (dienoic) 脂肪酸 (例えば、リノール酸)) ;

メラトニン ;

葉酸 ;

ビタミンB<sub>2</sub> ;

ビタミンB<sub>6</sub> ;

ビタミンB<sub>12</sub>

リコピンおよび/または $\beta$ カロチンを含む、抗酸化カロチノイド ; ならびにオメガ-3-脂肪酸の供給源 (例えば、亜麻種子)

5. 以下を含む処方IVE (非糖尿病性) :

処方IVD ;

イチョウ ; および

ケルセチン (Quercitin) (または他の抗酸化バイオフィラボノイド)

6. 以下を含む処方IVF (非糖尿病性) :

処方IVE ;

補酵素Q、詳細には補酵素Q<sub>10</sub> (CoQ10) ;

N-アセチル-L-システイン ;

グルタチオン ;

チオクト酸 ( $\alpha$  リボ酸) ;

吸収性セレン (または、有機セレン化合物 (例えば、セレノメチオニン) ) ;

インドール-3-カルビノール ;

グルタチオン ;

塩酸ベタイン ;

ペプシン ;

炭酸水素ナトリウム ;

ニコチンアミド ;

以下から選択されるアミノ酸 : L-アルギニン、グリシン、L-メチオニン、L-チロシン、L-トリプトファン、または $\gamma$ -アミノ酪酸 ; および

植物ステロール (詳細にはC-24置換コレステロール) 。

7. 処方IVA-IVFは、以下のいずれかを加えることにより糖尿病用処方物として処方され得るが、既に含まれているわけではない :

ギムネマシルベスタ ;

コロハ種子 ;

グルタチオン ;

チオクト酸 ;

吸収性クロム (例えば、ピコリンクロム(chromium picolinate)) ; および存在する場合、ニコチンアミドの欠損による。

処方IVA-IVF (糖尿病性および非糖尿病性) の組成物はまた、アスピリンおよび/またはNSAIDSと組合せられ得る。赤ワイン抽出物 (強力なプロアントシアニジン含有抽出物) もまた、他のプロアントシアニジンの代わりに、または他のプロアントシアニジンに加えて、処方IVA-IVFにおいて使用され得る。

V. 虫菌および菌周病の予防および処置における使用のための特定の処方物は、以下を含む :

1. 以下を含む処方VA(非糖尿病性) :

(i) プロアントシアニジンの主要供給源 (例えば、コケモモ抽出物、ブドウ種抽出物、またはマツ樹皮抽出物) を含む抗酸化効果を有する植物抽出物。低いブ

ロアントシアニジン含有量のバイオフィラボノイド（例えば、イチヨウ）もまた、主要供給源を補充するために使用され得；植物物質および抽出物の組合せもまた、使用され得る；

(i i) 吸収性カルシウム（例えば、クエン酸カルシウム、リンゴ酸カルシウムまたはその混合物）；および

(i i i) ビタミンD<sub>3</sub>の供給源、好ましくは過剰カルシウム沈着をほとんど誘導しないか、または実質的に全く誘導しないビタミンD<sub>3</sub>誘導体またはアナログ。

2. 以下を含む、処方VB(非糖尿病性)：

マツ樹皮抽出物；

茶ポリフェノール；

吸収性カルシウム、好ましくはクエン酸／マレイン酸カルシウム；および  
ビタミンD<sub>3</sub>、好ましくは過剰カルシウム沈着をほとんど誘導しないか、または実質的に全く誘導しないその誘導体（例えば、22-オキサー-ビタミンD<sub>3</sub>）。

3. 以下を含む、処方VC(非糖尿病性)

処方VB；

吸収性マグネシウム、詳細にはリンゴ酸マグネシウム；

吸収性ストロンチウム；

L-リジン；

吸収性亜鉛（例えば、亜鉛(Krebs)）；および

N-アセチル-L-システイン。

4. 以下を含む、処方VD(非糖尿病性)

処方VC；

システイン；

吸収性シリコン（ケイ酸塩として、（例えば、トリケイ酸塩として））；

コンドロイチン硫酸；

グルコサミン硫酸；

ケルシチン（または他の抗酸化バイオフィラボノイド）；

吸収性カリウム；および

ビタミンC。

5. 以下を含む、処方VE(非糖尿病性)

処方VD;

吸収性マンガン、詳細にはアスパラギン酸マンガン;

ダイズ単離物;

ビタミンK1 (カルシウム代謝の調節因子);

ビタミンA;

チオクト酸 ( $\alpha$ -リポ酸);

Co-Q-10; および必要に応じて

軟骨処方物、好ましくはウシ軟骨。

6. 以下を含む、処方VF(非糖尿病性)

処方VE;

吸収性カドミウム;

塩酸ベタイン;

ペプシン; および

炭酸水素ナトリウム

7. 以下を含む、処方VG(非糖尿病性)

処方VF;

ビタミンE;

オメガ-3-脂肪酸供給源 (例えば、亜麻種子)

ブドウ種子抽出物 (ロイコアントシアニン);

コケモモ抽出物; および必要に応じて硫酸サッカライド (例えば、スクラルフェート)

8. 以下を含む、処方VH(非糖尿病性)

処方VG;

L-タウリン;

葉酸;

グルタチオン;

必須脂肪酸の供給源；

イチョウ；

硫酸プロタミン；

ビタミンB複合体；および任意に

植物ステロール。

9. 処方VA-VHは、以下のいずれかを加えることにより糖尿病用処方物として処方され得るが、既に含まれているわけではない：

ギムネマシルベスタ；

コロハ種子；

グルタチオン；

チオクト酸；および

吸収性クロム（例えば、ピコリン酸クロム）

処方VA-VHの組成物（糖尿病性および非糖尿病性）は、適切である場合、アスピリンおよび／またはNSAIDSと組み合わせられ得る。赤ワイン抽出物（強力なプロアントシアニジン含有抽出物）もまた、他のプロアントシアニジンの代わりに、または他のアントシアニジンに加えて処方VA-VHにおいて使用され得る。

上記の処方IA-IK組成物は、上記で列举されかつ表1および表2に示されるよ

うな生物学的栄養または治療的機能を有すると考えられ、ここで単一の成分は複数の機能を提供し得る。

本発明の組成物はまた、主要な組成物である処方IA-VAが、その型の他の特定の処方IB-IK、IIB-IIIG、IIIB-IIIF、IVB-IVF、VB-VHそれぞれのさらなる成分のいずれかと組み合わせられるものを含む。

上記で列举される本発明の処方はまた、ニンニク抽出物（アリシン）、カンゾウ抽出物、生薑、赤ワイン抽出物、柑橘類のペクチン、および／または海生尾索類と組み合わせられ得るか、またはこれらの各々の単離体は新生血管調節について機能し得、そしてさらなる治療的な有益性、または栄養的な有益性を提供し得る。本発明の処方は、所定の個体の特定の栄養欠乏を補充するために特別に列举されたものと異なる養分、ビタミンおよび無機質を任意に含み得、例えば、クロム

、鉄分、または他の無機質が提供され得、つまり所定の欠乏に補充するためにその物質の濃度が上昇される。同様に、特定のビタミンまたはアミノ酸欠乏は、補充され得る。同様に、所定の処方物が、所定の個体の感受性またはアレルギーについて適合され得る。

所望の酵素活性を増強、または促進する成分（例えば、リジルオキシダーゼ（コラーゲン合成に関与する酵素））；一酸化窒素インヒビター、他の抗酸化カロチノイドまたはフラビノイド、プロブコールおよび血液希釈剤を含む付加的な抗高リポタンパク質混合物（antihyperlipoproteinemics）（例えば、ヘパリン）は、上記で列挙されるいずれかの物と組み合わせられ得る。

細胞性抗酸化剤（例えば、以下のような酵素：グルタチオンペロキシダーゼを含む、スーパーオキシドジスムターゼおよび触媒するかまたはチオール）は、上記で列挙される特定の処方のいずれかを含み得る。L-カルニチン（これは、L-アセチルカルニチンまたはL-プロピノルカルニチンの形態をとり得る）は、上記の特定の処方のいずれかと組み合わせられ得る。

本発明の組成物を使用する処置は、エストロゲンホルモン治療またはその補充、甲状腺ホルモン治療またはその補充、ヒト増殖因子(HGF)を使用する処置または補充、ならびに／あるいはDHEA(デヒドロエピアンドロステロール)を使用する処置または補充を含む、ホルモン治療および、またはホルモン補充と組み合わせられ得る。

本発明の処方または、とりわけ、繊維芽細胞、上皮、インターロイキン、形質転換および血小板由来の増殖因子、ヒアルロン酸および／またはコラーゲン結合剤を含む、適切な増殖因子、増殖因子インヒビターおよび増殖因子結合剤と組合せられ得る。本発明の処方または、T-リンパ球の免疫抑制と組合せられ得る。

本発明の処方または、本明細書で議論される、障害、状態、および疾患について有益な効果を有することが示される治療方法と組み合わせて使用され得る。例えば、創傷治癒処方（経口および局所的）は、創傷治癒の有益性を改良するために酸素添加治療と組み合わせて使用され得る。

本発明の処方の他の任意の成分は、抗酸化剤および／または防腐剤（例えば、

BHT(酪酸ヒドロキシトルエン)、BHA(酪酸ヒドロキシアニソール)、エトキシケンおよびジフェニルフェニレンジアミン)を含む。

一般には、本発明の異なる組成物で使用されるそれぞれの成分の量は、表1および表2で列挙され、そして本明細書で議論されるように、個体に対し所望される治療的效果、または栄養的效果を提供するため、および継続する規則的投薬による毒性を回避するために十分である。本発明の組成物は、類似機能を有する複数の成分を有し得るので、所定の組成物での所定のレベルの機能を提供するために必要とされる任意の所定の成分の有効量は、組成物中に含まれる他の機能的に類似する成分の含有量に依存する。

表3は、本発明の処方中で組み合わせられ得る個々の成分の好ましい範囲の量を提供する本発明の組成物についての好ましい成分のリストを提供する。表3で列挙される量は、平均的な毎日の成体の投薬量である。

表4は、糖尿病の合併症(例えば、本発明の網膜症および腎障害)についての治療用組成物および予防用組成物についての好ましい成分のリストを提供する。この表は、本発明の処方中で組み合わせられ得る個々の成分の好ましい範囲の量を提供する。表4で列挙される量は、平均的な毎日の成体の投薬量である。表4では、2つの好ましい糖尿病合併症の処方が提供される。処方Bは、処方Aと比較して幾分高いレベルの葉酸、リボフラビンおよびピリドキシンを有する。(処方Bは、パルミチン酸形態のビタミンAを使用するが、一方、処方Aは、ビタミン

A酢酸塩を使用する。)表4の特定の組成物(AおよびB)は、最初の処置用量として意図される。より低い毎日の投薬組成物は、有益な効果を維持するために最初の処置後に使用され得る。あるいは、より低い毎日の投薬組成物は、糖尿病に関連する状態を進展させる危険性があるものの中で、糖尿病に関連する状態を未然に防ぐか、または予防するために使用され得る。予防および維持する組成物は、表1に列挙される組成物に加えて特定の成分を含み得る。約 $\pm 20\%$ までの好ましい組成物中の個々の成分の変動量は、栄養的有用性または治療的有用性に対し重大に影響しない。それぞれ好ましい成分について広範囲の有効量は、表3に提供される。

微小血管障害および動脈硬化症病変に関連する症状および状態の処置に有用な本発明の主要な処方は、(1) 酸化的ストレスを制御する抗酸化機能を有する成分、(2) 血管形成を制御する新生血管レギュレーターである成分、(3) コラーゲン合成を促進および/または刺激する成分、ならびに(4) グルコースおよび/またはアミラーゼ因子を必要に応じて安定化させる成分；または(5) 糖尿病患者による食餌減少および反作用的非利用または流出を必要に応じて補う成分を含む。表1は、主要処方成分との組合せで有用である成分の生化学的機能の要旨を提供する。単独の組成物は、所定の組成物中の1つより多くの列挙される生物学的機能を提供し得る。

表1で列挙される1つ以上の機能性は、当該分野で公知の薬物相当物により本発明の組成物中で提供され得る。例えば、当該分野で公知である抗糖尿病剤、高血圧治療薬、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、血管拡張剤、抗コレステロール混合剤、抗高リポタンパク質混合物、血管形成レギュレーター、および酵素補因子が本発明の処方は、微小血管に関連する、病状および状態、特に網膜症および腎障害を改善するのに有効な量で組み合わせられ得る。

本発明の組成物は、丸薬、錠剤、カプセル、粉末、トローチ、溶液、懸濁液、注射投薬形態などを含む、種々の栄養性形態および投薬形態で提供され得る。本発明の組成物は、経口、静脈内、および種々の注射形態および種々の吸収形態（例えば、舌下腺）により個体に投与され得る。本発明の処方の活性成分は、所望される投薬形態を処方するために、補形薬、賦形剤、緩衝剤などを組合せられ

得る。一般には、好ましい投薬形態は、経口投与についてこれらに適切である。創傷治癒組成物および神経障害の処置についての組成物が、局所的適用のための提供される。

本発明はまた、これらの疾患が生じる症状または状態に苦しむ個体への本発明の組成物の投与を含む、微小血管障害および動脈硬化症病変に関連する症状および疾患状態を回復するための処置方法を包含する。より詳細には、本発明は糖尿病性網膜症および腎障害を回復させるための方法を提供する。本発明の方法は、糖尿病の合併症の処置のための適合性が公知である他の方法と組み合わせられ得る。

。糖尿病の合併症の処置についての本発明の組成物は、良好な糖尿病の制御を強調する処置レジメにおいて最も適用される。本発明の方法はまた、黄斑性変性症、緑内障および白内障を含む眼球の状態を回復させ得る。

#### 発明の詳細な説明

本発明の栄養組成物および治療組成物は、一般に、脈管変性および毛細管変性（すなわち、動脈硬化症病変および微小血管障害）に関連する疾患状態および症状の改善に関する。本発明の組成物はまた、脈管変性および毛細管変性に関連する障害を進展する危険性のある個体（例えば、糖尿病を有する個体または心血管性疾患の症状を示す個体）において脈管変性および毛細管変性に関連する特定の疾患状態もしくは症状の進展または悪化の予防または遅延を提供する。本発明は、網膜症、神経障害および腎症を含む糖尿病合併症の処置および予防のための処方を提供する。本発明の処方はまた、非糖尿病性の網膜症、神経障害および腎症の処置および予防に有用である。本発明の処方はまた、心血管性疾患の症状および疾患状態の予防および処置に有用である。本発明の処方は創傷処置に有用であり、そして糖尿病の合併症である創傷を含む再発性創傷または治癒の遅い創傷を処置することに特に有用である。本発明の処方はまた、歯の疾患状態および歯周の疾患状態の予防および処置に有用である。

上で議論した種々の疾患状態の処置および予防に有用である本発明の処方は、多数の関連した成分を併用する。本発明の治療組成物および予防組成物は、少なくとも部分的に、上で議論した種々の疾患状態の病因が類似することについての

本発明者の認識に基づく。特に、本発明者は、これらの状態および疾患が、少なくとも部分的に、酸化ストレスおよび酸化的損傷に関連する組織破壊により生じるかまたは悪化すると考える。さらに本発明者は、上で議論した障害が、少なくとも部分的に、微小血管障害および／または動脈硬化症病変（すなわち、脈管変性および毛細管変性）により生じるか、または悪化すると考える。脈管変性および毛細管変性は、少なくとも部分的に、抗酸化剤ストレスにより生じる。さらに、本発明者は、本明細書中で処方が提供される各々の疾患状態および疾患症状において、コラーゲン合成を刺激および／または促進することが、予防および処

置において重要な因子であると考え。このことについては、本明細書中で議論した種々の疾患状態はまた、異常な組織増殖（例えば、固有の増殖因子の欠損に起因するか、または増殖因子インヒビターの欠損に起因する）に部分的に関連する。さらに、微小血管障害と関連する状態はまた、妥当な栄養素、ビタミン、補因子および、無機質の供給の枯渇の影響、そして特に栄養素、補因子、ならびに血管組織および一般的組織の再生および治療に必要であるコラーゲンマトリックスの修復に必要とされる構築ブロックの不適切な供給の影響を被る。

網膜症および腎症という糖尿病合併症は、微小血管障害、不適切に制御された血管新生および毛細管の付随した弱体化と明らかに関係する。糖尿病合併症の処置のための本発明の処方は、抗酸化剤、新生血管調節因子（特に、新脈管形成調節因子））ならびにコラーゲンマトリックスのコラーゲン合成およびコラーゲン修復を促進するかまたは刺激する因子を含む。

心血管疾患は血管変性に直接関連する。少なくとも部分的に酸化ストレスにより誘導された組織損傷は、病変形成およびプラーク蓄積のための部位を提供する。心血管疾患の処置および予防における使用のための本発明の処方は、酸化組織損傷を予防または制限するための抗酸化剤、血管組織の修復を刺激する増殖因子（新生血管調節因子）、コラーゲン合成を刺激または促進する因子、および心血管疾患に有益な他の成分を含む。本発明の心血管組成物は、糖尿病に有益な成分を含むように処方され得る。

本発明の創傷治療組成物は、感染からの治療部分に抵抗する創傷は、少なくとも部分的に、微小血管障害から生じるという前述の事項に基づく。上述されるよ

うに、微小血管障害は酸化ストレス、不完全な血管新生調節および不完全なコラーゲン合成を含むと考えられる。微小血管障害は、損傷部位での栄養欠乏、酸素欠乏、および無効果の免疫応答を促進すると考えられる。すべてのこれらの因子（酸化ストレス、不完全な血管新生調節、不完全なコラーゲン合成、栄養欠乏および酸素欠乏、ならびに局所免疫不全）は、治療の遅いプロセスに寄与する、および／または悪化させると考えられる。すべてのこれらの因子は、細胞および組織が置換され得るよりも速い、細胞および組織の破壊に寄与し、治療しない

かまたはさらに悪化する創傷を導く。

本発明の創傷治癒組成物は、(1) 酸化ストレスを調節すること、ならびにフリーラジカルおよび他の生物学的酸化因子からの防御を提供すること、(2) 新生血管調節因子(特に、新脈管形成のインヒビター)、および/またはコラーゲン合成を促進または刺激するコラーゲン因子および/または毛細血管修復および組織修復を増強するための哺乳動物コラーゲナーゼのインヒビターを提供すること、ならびに(3) 無機質、ビタミンおよびアミノ酸を補充することにより、不適切な栄養素の送達を補償することによって、これらの因子を同時に弱毒化する。本発明の創傷治癒組成物はまた、免疫炎症のために提供され得る。本発明の創傷治癒組成物は、糖尿病のため有利である成分を含むように処方され得る。

神経障害の処置のための本発明の組成物は、神経障害が、少なくとも部分的に、微小血管障害から生じるという前述の事項に基づく。上述されるように、微小血管障害は、酸化ストレス、免疫炎症、不完全な血管新生調節および、不完全なコラーゲン合成を含むと考えられる。酸化ストレス、不完全な血管新生調節、不完全なコラーゲン合成、栄養欠乏および酸素欠乏、ならびに局所免疫不全は、治癒の遅いプロセスに寄与する、および/または悪化させると考えられる。すべてのこれらの因子は、細胞および組織が置換され得るよりも速い、細胞および組織の破壊に寄与し、神経の組織損傷を導く。抗酸化剤、増殖因子、組織増殖を促進する因子および栄養素バランスを提供することに加えて、神経障害のための本発明の処方または神経障害の改善に関連する、さらなるビタミン、無機質および補因子を提供する。神経障害は、糖尿病の重大な合併症である。本発明の神経障害組成物は、糖尿病のために有益である成分を含むために処方され得る。

本発明の神経障害組成物は、(1) 酸化ストレスを調節すること、ならびにフリーラジカルおよび他の生物学的酸化因子からの防御を提供すること、(2) 新生血管調節因子(特に、新脈管形成のインヒビター)、および/またはコラーゲン合成を促進または刺激するコラーゲン因子および/または毛細血管修復および組織修復を増強するための哺乳動物コラーゲナーゼのインヒビターを提供すること、ならびに、(3) 無機質、ビタミンおよびアミノ酸を補充することによる

不適切な栄養分の送達を補償することによって、これらの因子を同時に減弱する。本発明の神経障害組成物は、免疫炎症の制御を提供し得る。本発明の神経障害組成物は、糖尿病のために有益である成分を含むように処方され得る。

本発明者は、抗酸化剤補充物を定期的に受ける個体では、歯周病および歯肉炎が有意に改善されることを発見した。従って、酸化的ストレスは、このような疾患の進展の因子であると考えられる。微小血管障害と、歯周病を含む歯の疾患および歯肉の疾患との間に間接的関連性があると考えられる。歯肉炎は細菌感染と関連するが、しかし、歯、骨および歯肉組織の局所的環境および状態は、歯および歯の疾患および感染の進展に重要であると考えられている。組織損傷は感染を可能にし、悪化させると考えられている。微小血管障害はまた、栄養欠乏および酸素欠乏を生じる組織損傷ならびに組織損傷の悪化を生じる組織障害を引き起こすと考えられている。歯および歯肉の障害の処置および予防のための本発明の処方方は、抗酸化剤、組織修復およびコラーゲン合成を刺激する因子、ならびに歯および歯肉の状態のために利益を有するほかの栄養成分およびビタミン成分を含む。歯肉の疾患および歯の喪失は、糖尿病の合併症である。本発明の歯および歯周用組成物は、糖尿病のために有益である成分を含むように処方され得る。

本発明の処方物を使用する本明細書中に記載される処置方法は、本明細書中で議論される種々の疾患および障害と関連する種々の症状および状態により一緒に作用している種々の処方成分間の相補的かつ相乗的な相互作用から特異な利益および予測されない利益を誘導すると考えられている。記載される処置におけるこれらの組成物の成功は、栄養欠乏および代謝不足を均衡化するために、そして酸化的ストレスを制御するために使用される複数因子戦略に少なくとも部分的に、寄与する。一方、それは血管治療および／またはコラーゲンマトリックスの修復

を促進するかまたは刺激し、そして新脈管形成を阻害する。

本発明の処方物の種々の成分（およびそれらの機能的等価物）の説明は、以下のようである：

#### 抗酸化剤

抗酸化剤および抗酸化剤前駆体は、酸化的ストレスと戦うための、そしてコラ

ーゲン組織の劣化を緩慢にするための本発明の組成物に含まれる。一般に、抗酸化剤は血管組織および毛細管組織を保護して、動脈硬化病変および微小血管障害を改善すると考えられている。本発明のより好ましい組成物において、相補的な抗酸化剤戦略が使用される。異なる化学型の抗酸化剤は、増強された抗酸化効果を提供するために併用される。好ましい抗酸化剤の組合せは、親水性抗酸化剤（水または極性基についての親和性を有する）および疎水性抗酸化剤（脂質についての親和性を有する）の両方、ならびに異なる天然の植物供給源由来の抗酸化剤の組合せを含む。好ましい実施態様において、抗酸化ビタミン（ビタミンCまたはE）、無機亜鉛および異なる植物バイオフィラボノイド供給源は、微小血管保護に関連する相補的かつ相乗的な抗酸化効果および糖尿病合併症と関連する治療を達成するために併用される。さらに、抗酸化バイオフィラボノイド（例えば、ケルセチン(quercitin)）、および抗酸化カロチノイド（例えば、リコペン）は、さらなる抗酸化効果のために含まれ得る。

ビタミンC、すなわちアスコルビン酸は、種々の形態で、本発明の組成物中に提供され得る。ビタミンCは種々の天然供給源（本発明の組成物において、また使用され得る）から利用可能である。ビタミンCは、身体中の親水性環境で一般的に見出される親水性抗酸化剤である（すなわち、血流、眼、細胞間および細胞膜内の間質腔）。ビタミンCは一重項酸素およびヒドロキシ基のためのスカベンジャーとして機能するのみでなく、また電子を置換することにより、使用したビタミンEを補充する。血流中では、ビタミンCは、血小板凝血、抗硬化性効果を減少させる。ビタミンCは、短い半減期を有し、そして糖尿病グルコース試験を妨害し得る。これらの理由から、特に糖尿病合併症の処置のための処方において、より少量で、より頻繁な用量で、または時間放出形態でビタミンCを提供することが所望され得る。本発明の処方における使用のために適切なビタミンCの

形態は、アスコルビン酸、カルシウムおよび／またはアスコルビン酸ナトリウム、およびアスコルビン酸ニコチンアミドを含む。

インドール-3-カルビノールは、ビタミンCにより提供される機能と類似の機能を提供する抗酸化剤であるが、しかし、より広い範囲の生物学的酸化因子に

対する予防を提供すると考えられる。

トコフェロール（ビタミンE、 $d-\alpha$ -トコフェロール塩）は、抗酸化機能を有する疎水性の、脂質に基づく化合物である。トコフェロールは、脂質過酸化から細胞膜を保護することにおいて主な役割を有すると考えられている。トコフェロールはまた、血液中のフリーラジカルを除去し、そしてビタミンAおよびセレンを保護するために役立つ。 $d-\alpha$ -トコフェロール形態である、ビタミンEの天然形態は、生物活性が劣る $d,1$ -トコフェロール形態よりも好ましい。 $\gamma$ -トコフェロールもまた、本発明の使用のために好ましい形態である。トコフェロールは、異なる対イオンを有する種々の形態において提供され得る。酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロールは、本発明の組成物における使用について好ましい。ビタミンEを最初に摂取した場合、いくつかの被験体は、血圧にわずかな上昇を示し得るため、ビタミンEのより少量でより頻繁な用量または時間放出形態が、糖尿病の微小血管保護のためにより適切であり得る。

$\beta$ カロチンに関連するがプロビタミンAカロチノイドとは関連しないカロチノイドである、キサントフィルともまた呼ばれるルテイン(lutien)は、それ自体が過酸化脂質スカベンジャーであり、そしてゼアキサンチン、別の豊富で強力な脂質に基づく抗酸化剤の産生を促進するようである。ルテインはヒト網膜中で発見され、酸化的損傷から網膜および黄斑組織を保護するために、多分、亜鉛と相補的な様式で作用すると考えられる。ルテインおよびゼアキサンチンは、黄斑において見い出される最高濃度で、眼の水晶体、網膜および黄斑中で大多数の抗酸化機能を示すようである。ルテインおよびゼアキサンチンは、青色光を吸収し、それによって黄斑への光損傷を防御するようである網膜の黄斑および中央領域において黄色色素を形成する。ルテインは、加齢性黄斑変性を有する被験体の眼において欠損することが報告されている。黄色ひき割りトウモロコシから単離されたルテインの異性体であるゼアキサンチンは、ルテインの代わりにまたはルテイン

に加えて、本発明の組成物において使用され得る。

$\beta$ カロチンは本発明の組成物の任意の成分である。これは、一重項酸素をクエンチし、そしてフリーラジカルを除去する、脂質に基づくプロビタミンA抗酸化

剤である。これは、脂質過酸化に対する防御において役割を果たし、そしてこの機能は、高レベルの多不飽和脂肪酸を含む網膜中で特に役立つ。 $\beta$ カロチンはまた、増強した抗酸化機能について、ルテインまたはゼアキサンチンを含む他のカロチノイドと相乗効果を有し得る。好ましい抗酸化剤の組合せにおいて、2つ以上のカロチノイド抗酸化剤が併用される。リコペンとは別の抗酸化剤フラボノイドである。なかでも、フラバノングリコシドケルセチン、ナリンギン、ルチンおよびそれらのアグルコンを含む抗酸化剤フラボノイドは、スーパーオキシドスカベンジャーであり、LDLの酸化を阻害する。好ましい抗酸化剤の組合せにおいて、2つ以上の抗酸化剤フラボノイドが併用される。

酸の形態で提供され得るか、適切なリボ酸塩（例えば、リボ酸ナトリウム）として提供され得る $\alpha$ リボ酸（チオクト酸）は、抗酸化剤であり、スーパーオキシド、ヒドロキシルラジカル、次亜塩素酸、ペルオキシラジカル、および一重項酸素を含む、反応性酸素種と反応するフリーラジカルスカベンジャーである。その還元形態であるジヒドロリボエートもまた、効果的な抗酸化剤である。d-形態は天然に存在する光学異性体であり、好ましい。dl-形態は利用可能であり、d-形態の代わりに使用され得る。 $\alpha$ リボ酸およびその還元されたジヒドロリボエート形態は、グリケーション反応を防止し得るアルブミンを含むタンパク質に結合し得る。

クレアチンリン酸は、抗虚血性効果を有し、そして抗酸化剤として機能することが報告されている。これはまた、フリーラジカルに起因する損傷から心筋組織を保護するために機能し得る。

以下でより詳細に議論される無機亜鉛は、多分、スーパーオキシドジスムターゼ機能の増強に起因する、網膜組織中の脂質過酸化に対して保護することに関連する。以下でまた議論される無機カリウムは、スーパーオキシドアニオンを阻害する。

プロアントシアニジンを含むバイオフィラボノイドは、フリーラジカルを除去し

そしていくつかの無機質をキレート化して、それらが酸化するのを防ぐ。これら

のバイオフラボノイドは、それらを抽出し得るほとんどの植物中で見い出される。市販のプロアントシアニジンを含む植物抽出物は以下を含む：ブドウ種子抽出物（またロイコアントシアニジンと呼ばれる）、マツ樹皮抽出物（「Pycnogenol」（商標、Horphag）を含む）、およびコケモモ抽出物。イチョウ（Ginkgo Biloba）およびほかの植物は抗酸化効果をまた補充し得る、より低いプロアントシアニジン含量のバイオフラボノイドを提供し得る。これらの物質および抽出物は、カテキン、タンニン、オリゴマーおよびプロアントシアニジンのかなり複雑な混合物を含み、これらのうちの少なくともいくつかは、脂質過酸化から膜を保護し、そしてスーパーオキシドを阻害する。それらは、フリーラジカル、スーパーオキシド、および脂質ペルオキシドを調節することにおいて、ほとんどの抗酸化栄養素よりもしばしばより効果的である親水性抗酸化剤である。プロアントシアニジンを提供し得る個々の植物物質はまた、他の治療上の利益（例えば、にんにくおよびヤナギ樹皮（サリチル酸の供給源）は、さらなる利益を提供し得る。

オリゴマープロアントシアニジン(OPC)は、10%の塩酸の水溶液中で煮沸した場合、赤色アントシアニジンを生産する10以下のカテキンのポリマー鎖である。プロアントシアニジンは縮合タンニンを含まないが、コラーゲンに対して極めて高い親和性を有するほぼ60%カテキン形態で構成される。カテキンはコラーゲンと強固に結合し、架橋によりその構造を改変し、そして酵素分解（例えば、コラーゲナーゼによって、または脂質過酸化およびスーパーオキシドラジカルによって）に対してそれを抵抗性にする。プロアントシアニジンは毛細血管抵抗性および毛細血管透過性を阻害し、従って血管損傷および悪化を改善する。コラーゲンは、内皮の血管壁内、結合マトリックス、エラスチン、およびリン脂質中に蓄積し、そしてコラーゲンは、構造の完全性を保持し、そしてペルオキシドアニオン損傷からこれらの構造を保護するために役立つ。プロアントシアニジンのための供給源として本発明で使用される植物抽出物は、種々のレベルのOPCを含む。抽出物の抗酸化剤の有効性は、一般的に抽出物中のOPCの増加レベルに伴って増加する。

抗酸化剤プロアントシアニジンを含む麒麟血Croton spp. (Pieters, L. ら、

(1995) Phytomedicine 1:17-22)は、創傷治癒に関連している。この物質は、必要に応じて、本発明の創傷治癒組成物と併用され得る。

赤ワイン抽出物はプロアントシアニジンおよびタンニンの供給源である。このような抽出物は抗酸化効果を有し、そして血小板凝集を予防するように機能し得る。

カテキンは通常、脂質過酸化から細胞膜を保護する。プロアントシアニジンはまた、細胞部位(cites)に、ビタミンCを送達し結合させるために役立ち、アスコルビン酸欠乏の際にはビタミンCを置き換えるために機能し得る。

本発明の組成物は、本処方物中に抗酸化剤として含まれるプロアントシアニジンの1つ以上の供給源を含み得る。プロアントシアニジンはまた、コラーゲンマトリックスの修復により血管の治癒および完全性を促進する。プロアントシアニジンの異なる供給源（すなわち、植物抽出物）はまた、本発明の組成物における他の治療上有益な機能を示し得る。

コケモモ抽出物は、網膜症の処置において有用である。コケモモ抽出物は、その活性のほとんどおよびその容積の25%を占める5タイプのアントシアノシドを含み得る。コケモモ抽出物は、ある程度のスーパーオキシドおよび脂質ペルオキシドを阻害するが、これはオリゴマープロアントシアニジン(OPC)において低く、従って、これらのフリーラジカル形態を調節することにおいて、以下に記載されるロイコアントシアニジン（例えば、ブドウ種子抽出物）よりも、効果が少ない。コケモモは、普通ではない抗炎症性効果を有する。これは、多分、コケモモがロイコトリエン産生を抑制し得るためである。さらに、プロアントシアニジンは、血流中に含まれるレベルの5倍までの組織（腎臓および皮膚）中の濃度を達成し得る。高い組織濃度は、血清濃度が枯渇した後、24時間まで依然としてそのままであり得る。これらの因子は、微小血管保護および修復におけるコケモモの役割に寄与し、そして、腎障害の特に適切であるが、また本明細書中に記載される他の糖尿病合併症の処置にも有用である。

プロアントシアニジンを含むブドウ種子の抽出物は、ロイコアントシアニジンと呼ばれる物質を含む。この市販の物質は、白ブドウ種子から得られ、スーパーオキシドおよび脂質過酸化を阻害するための、現在発見された、最も効果的な形

態のプロアントシアニジンである。これはブドウ種子抽出物（上述されるように、血管安定化に強く関連する）中の高レベルのオリゴマープロアントシアニジン（OPC）に起因すると考えられる。レスベラトロールの良好な供給源である赤ブドウ抽出物はまた、抗酸化効果および他の利益のために本発明中で使用され得る。

マツ樹皮抽出物（この調製物のいくつかは、商品名「Pycnogenol」によって公知である）、ロイコアントシアニジンと類似して、比較的高いOPCレベルを有するが、貧食細胞を抑制する、より良好な能力を有し得る。

イチヨウは、コケモモ抽出物およびブドウ種子抽出物の両方の多くの機能上の特徴を有する「中間範囲」のプロアントシアニジンであるが、これらの活性成分は、明らかにより低濃度で存在する。イチヨウは、動脈拡張、毛細血管拡張および静脈拡張を生じ得、そして血小板凝集を阻害し得る。イチヨウはまた、本発明の組成物中にそれを含める重要な理由である、高血圧を抑制するために機能する。

緑茶抽出物である茶ポリフェノールは、2～3%の少量のプロアントシアニジンを含む。それにもかかわらず、これは、脂質ペルオキシド、スーパーオキシドおよびヒドロキシルラジカルの強力な抗酸化剤である。これは比較的高濃度の(−)エピガロカテキンガレート（EGCG）（縮合タンニンポリフェノール）を含む。抗酸化機能に加えて、茶ポリフェノールはまた、抗血小板活性、抗コレステロール血症活性、抗高血圧症活性、抗高血糖症活性および抗変異原性活性を有する。茶ポリフェノールはまた、アンジオテンシン変換酵素インヒビターとして作用する際に、チオフラビンジガレートを補助するが、カプトプリルの望まれていない酸化促進剤特性を有しない。

上述されるバイオフィラボノイドの5つの供給源（コケモモ、ブドウ種子抽出物（ロイコアントシアニジン）、イチヨウ、マツ樹皮ピンクキナ皮抽出物（「Pycnogenol」）および緑茶抽出物（茶ポリフェノール））は、他の成分および本発明の処方における抗酸化薬と組合わせてと同様に網膜症ならびに他の糖尿病合併症を改良するために必要とされる微小血管性利益を促進する、有意な相補的かつ相乗的化学機能を有する。

N-アセチル-L-システインはフリーラジカルスカベンジャーであり、リポ

タンパク質(a)[LP(a)]濃度をインビボで低下させるのに非常に効果的である。

高レベルのLP(a)は、アテローム性動脈硬化症および血栓性疾患に対する増加した危険性に関連し、そして糖尿病において微小血管性疾患を促進すると考えられる。グルタチオンもまた、フリーラジカルスカベンジャーとして本明細書中の処方物中で使用され得る。

#### 新生血管調節因子

正常な新脈管形成の調節は種々の方法により達成されるようである。内因性因子（例えば、身体化学遺伝学）、ならびに外因性因子（例えば、消費した食物の種類）は、この重要な制御機構において役割を演じるようである。多くの物質は、新脈管形成に影響を及ぼすことが見い出されている。望まれていない新脈管形成（特に網膜の疾患状態（網膜症）に関連する新脈管形成）を阻害または調節するこれらの物質は、本発明の組成物中の使用のために好ましい。本発明の好ましい組成物は、1つを超える化学的形態の新脈管形成調節因子または新脈管形成調節因子の1つを超える供給源を含む。異なる調節因子は、生化学的バランスを達成するために相補的な様式で機能すると考えられる。さらに、組成物の成分（具体的に記載された血管新生薬剤以外）はまた、新脈管形成に影響を及ぼし得る。例えば、抗酸化剤およびフリーラジカルスカベンジャーは、フリーラジカル（これは、種々の機構により新脈管形成調節を破壊し得る）を制御し得る。抗酸化剤に起因する酸化ストレスの制御は、（特に、網膜症に至る生物学的状態において）有益な血管新生制御に対して有意な効果を有し得る。抗酸化剤に関して上記されるように、いくつかの新脈管形成調節因子の保存的用量は、単一の化学物質のより多い用量よりもさらに有益（すなわち、毒性効果について最小の可能性を有する増強された有効性）であると考えられる。

無血管性組織である軟骨は、新脈管形成インヒビターの供給源である。数ある中でサメ軟骨およびウシ軟骨は、新脈管形成インヒビターの供給源であり、そして同様にコラーゲンazeインヒビターを提供し得る。ほとんどの哺乳動物軟骨組織およびサメ軟骨中に見い出されるムコポリサッカライドであるコンドロイチン硫酸は、多くのことからサメ軟骨の最も活性な新脈管形成調節成分であると考え

られる。糖尿病枯渇化コンドロイチン硫酸の修復はまた、コラーゲン安定化（血管組織のコラーゲンマトリックスを正常化するために役立ち、従ってさらに安定な血管構造を創製する）に影響を及ぼす。コンドロイチン硫酸は、異なる対イオン（例えば、ナトリウム、カリウムなど）を有する多くの形態で提供され得る。ナトリウムコンドロイチン硫酸は、本発明の組成物における使用のために好ましい形態である。

硫酸プロタミンは、特定種の魚の精子または成熟試験体から調製され得る、塩基性ペプチドの硫酸塩の混合物である。これは、新脈管形成の特異的インヒビターである（多分、ヘパリンに結合するその能力に起因する）ことが示されているアルギニンリッチな塩基性タンパク質である。プロタミンは、インシュリンの効果を延長するためのあるインシュリン調製物において使用されている。プロタミンは通常、硫酸塩として提供されるが、この塩酸塩形態もまた、使用され得る。

ゲニステイン (genistein) およびダイゼインは植物由来のイソフラボノイドであり、例えばダイズで見い出され、インビトロで、上皮細胞増殖を制御することにより新血管形成を阻害する能力を示す。ダイズ単離物は、これらのイソフラボンのゲニステイン、ダイゼイン、あるいはグルコシド誘導体（例えば、ゲニステチン (genistin)、ジアジン (diadzin)、およびソフォリコシド (sophoricoside)）の天然の供給源である。ダイズ単離物はまた、栄養的利点を与え、そして涸渇したアミノ酸を補充し得る。

硫酸ヘパリンレベルは、糖尿病で上昇し、一方コンドロイチン硫酸のレベルは下降する。これは、コンドロイチン硫酸および脈管形成制御における不均衡を示唆する。ヘパリンレベルを正常化するギムネマシルベスタ (*Gymnema Sylvestre*) は、本発明の組成物において提供され、少なくとも部分的にはヘパリンレベルに影響を与え、次には、サメ軟骨および硫酸プロタミン（両方ともヘパリンに結合する）による脈管形成調節に影響し得る。ギムネマシルベスタのインシュリン／グルコース安定化効果は、上記の新血管形成因子に寄与する酸化ストレスを減少する。

コラーゲン因子

血管および他の組織におけるコラーゲンマトリックスの回復は、本発明の処方

物の重要な局面である。この点に関して、コラーゲン合成の構築ブロック (building block)、コラーゲン合成および修復に関連した成長調節因子、コラーゲン合成の補因子、カルシウム結合および/または調節剤、およびコラーゲン合成の促進に関連する種々の無機質を含有する栄養素が、本発明の処方において提供される。グルコサミンは、コラーゲン合成の構築ブロックを刺激および提供する。コンドロイチン硫酸は、成長調節のために機能し、そしてコラーゲン合成を刺激するフルコサミンである。グルコサミン硫酸は、コラーゲン合成および修復を促進するのに好ましいグルコサミンである。

マンガンは、コラーゲン合成を促進する補因子である。アミノ酸、好ましくは分岐鎖のアミノ酸は、コラーゲン合成のためのタンパク質を提供する。

コラーゲン合成に影響を与える他の成分は、哺乳類コラゲナーゼのインヒビターおよび抗酸化剤である。酸化ストレスによる、またはコラーゲン合成の刺激および合成の妨害と組み合わせた、酵素的分解によるコラーゲンの分解の阻害は、改善された血管の状態を生ずると考えられる。

#### 無機質

本発明の組成物は、亜鉛、クロム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、マンガン、およびセレンを含む、種々の無機質を含む。必要に応じて、添加物には、他の無機質、非糖尿病の処方物において、所定の個体において有益または栄養となり得るクロム、特に、糖尿病を伴う所定の個体において渇渴する無機質が挙げられ得る。ある無機質は、本発明の組成物においてさらなる治療的価値を有し得る。例えば、上記で議論したように、亜鉛は、抗酸化剤として重要な役割を演じると考えられており、そして多くの糖尿病、とりわけ網膜症を伴う糖尿病では亜鉛の欠乏が見いだされている。

一般的に、無機質は種々の対イオンとの種々の形態で提供され得る。無機質の所定の形態の選択は、一般的に、使用される投薬形態のタイプ、例えば、経口または静脈投薬形態が使用されるかどうかによって依存する。無機質の好ましい形態は一般的に、より吸収可能であるもの、そしてより低い毒性を有する形態である。さ

らに、好ましい形態は、一般的に所定の混合物の他の成分と適合性であり、刺激

または他の所望されない副作用を最小限に生じる。本発明の所定の組成物において提供される所定の無機質の形態の選択はまた、特に所定の対イオンの過度のレベルを避けるために、組成物中の他の成分にも依存する。

亜鉛は種々の形態で、および種々の対イオンを伴って提供され得る。それらには、特に、クエン酸亜鉛、フマル酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、 $\alpha$ -ケトグルタル酸亜鉛、乳酸亜鉛、リンゴ酸亜鉛、コハク酸亜鉛、ピコリン酸亜鉛、あるいはそれらの混合物が含まれる。本発明の組成物における亜鉛の好ましい形態は、亜鉛（クレブス）（これは、対イオンがトリカルボン酸サイクル（クレブスサイクル）の5つの第一級有機酸の陰イオンの混合物、すなわち、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、およびコハク酸の亜鉛塩の混合物である）である。

クロムは、特に、ビール酵母、肝臓、皮付きのジャガイモ、牛肉、新鮮な野菜、およびチーズを含む、種々の食物源により提供され得る。クロムは、天然の食物中にはジニコチノ-グルタチオン複合体として存在する。このような食物材料および天然の材料は、本発明の組成物における使用のためのクロムの供給源を提供し得る。他の無機質に関して、一般的に、本発明の組成物において有用なクロムの種々の形態があり、例えば、硫酸クロムが含まれる。ピコリン酸クロムは、本発明における使用のために特に好ましい。なぜなら、ピコリン酸形態の無機質は、一般的により速やかにかつ効果的に体内へと輸送されるからである。

マグネシウムは種々の形態で、および種々の対イオンを伴って提供され得る。それらは、特に、クエン酸マグネシウム、フマル酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、 $\alpha$ -ケトグルタル酸マグネシウム、乳酸マグネシウム、リンゴ酸マグネシウム、コハク酸マグネシウム、ピコリン酸マグネシウム、硫酸マグネシウムあるいはそれらの混合物が含まれる。本発明の組成物におけるマグネシウムの好ましい形態は、リンゴ酸マグネシウム、マグネシウム（クレブス）（これは、対イオンがトリカルボン酸サイクル（クレブスサイクル）の5つの第一級有機酸の陰イオンの混合物、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、お

およびコハク酸のマグネシウム塩の混合物である)である。

カルシウムは種々の形態で、および種々の対イオンを伴って提供され得る。そ

れらは、特に、アスコルビン酸カルシウム、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、フマル酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、 $\alpha$ -ケトグルタル酸カルシウム、レブリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、リンゴ酸カルシウム、コハク酸カルシウム、ピコリン酸カルシウム、あるいはそれらの混合物が含まれる。カルシウムはまた、白雲石、カキ殻、および骨粉を含む、種々の天然の供給源中に提供され得る。本発明の組成物におけるカルシウムのより好ましい形態は、カルシウム(クレブス)(これは、対イオンがトリカルボン酸サイクル(クレブスサイクル)の5つの主要な有機酸の陰イオンの混合物、すなわち、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、およびコハク酸のカルシウム塩の混合物である)である。また、本発明の組成物の使用のために、吸収性がよいことで注目される、カルボン酸カルシウム、およびクエン酸カルシウムが好ましい。

カリウムは種々の形態で、および種々の対イオンを伴って提供され得る。それらは、特に、クエン酸カリウム、炭酸カリウム、フマル酸カリウム、グルコン酸カリウム、 $\alpha$ -ケトグルタル酸カリウム、乳酸カリウム、リンゴ酸カリウム、コハク酸カリウム、ピコリン酸カリウム、あるいはそれらの混合物が含まれる。本発明の組成物におけるカリウムの好ましい形態は、クエン酸カリウムであり、これは元素カリウムの最高レベルの1つを有する。

マンガン、セレン、およびストロンチウムは、種々の形態で、そして種々の対イオンを伴って提供され得る。セレンは、好ましくは有機セレン化合物、例えばセレノメチオニンとして提供される。アスパラギン酸マンガンは、本発明の処方における使用のための好ましいマンガンの形態である。

本発明の組成物の1日平均の用量における亜鉛(クレブス)、カルシウム(クレブス)、マグネシウム(クレブス)、ピコリン酸クロム、クエン酸カリウム、および他の無機質の範囲を表3に示す。示した範囲は最大限の範囲であり、組成物に含まれる他の成分の量および形態に依存して調整される必要があり得る。これらの範囲は、栄養処方物および治療処方物の当業者によって、上記の他の形態

の無機質について容易に調整され得る。

無機質複合体は、必要に応じて、種々の処方における特定の無機質に加えて、またはそれに代えて、本発明の組成物と組み合わせ得る。好ましくは、無機質複

合体は、まだ特定の処方物に含まれていない、補充栄養無機質として使用される。好ましい無機質複合体は、以下の吸収可能な塩またはキレート形態を含む：

主要な無機質成分：カルシウム、マグネシウム、およびカリウムならびに塩化物（例えば塩化カリウム）および硫酸塩（例えば硫酸マンガン）；

中レベル成分：亜鉛、マンガン、ホウ素、および銅；

少量成分：クロム、セレン、ヨウ素、モリブデン、バナジウム、リチウム、ルビジウム、ケイ素（シリカとして）、ニッケル、リン、ストロンチウム、およびカドミウム；

微量無機質：好ましくは天然の供給源由来、例えば、海洋有機無機質または海水濃縮物。

無機質は、種々の塩および複合体の形態、すなわちクレブスサイクルの酸の陰イオンの塩として：アスパラギン酸、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、および／またはコハク酸の塩；アミノ酸の塩として（例えば、アルギニネート）；ピコリン酸塩として；アスコルビン酸塩として；ニコチン酸塩として、提供され得る。ケイ素は好ましくは三ケイ酸アニオン、例えば三ケイ酸マンガンとして提供される。セレンは、好ましくは有機セレン化合物、例えばセレノメチオニンとして提供される。植物抽出物を含む、無機質の種々の天然の供給源が当該分野に公知であり、そして本発明の処方において無機質を提供するために使用され得る。

好ましい無機質複合体は：

無機質複合体

カルシウム (クレブス) (乳酸、アスパラギン酸、アルギニン酸など)	10 mg~10,000 mg
マグネシウム (クレブス) , (アスパラギン酸、アルギニン酸、(リンゴ酸) 三ケイ酸など)	3 mg~10,000 mg
カリウム (クレブス) (アルギニン酸、アスパラギン酸)	2 mg~10,000 mg
亜鉛 (クレブス) (ピコリン酸)	1 mg~100 mg
マンガン (クレブス)	10 $\mu$ g~100 mg
ホウ素 (グルコン酸)	0 $\mu$ g~100 mg

銅 (クレブス)	10 $\mu$ g~50 mg
クロム (ピコリン酸、ニコチン酸、など)	2 $\mu$ g~50 mg
セレン (1-セレノメチオニン)	1 $\mu$ g~50 mg
ヨウ素 (海洋有機無機質、海藻など)	1 $\mu$ g~50 mg
モリブデン (クレブス)	1 $\mu$ g~50 mg
バナジウム (クレブス)	1 $\mu$ g~50 mg
リチウム (アスパラギン酸、アルギニン酸など)	1 $\mu$ g~50 mg
ルビジウム (クレブス)	1 $\mu$ g~50 mg
シリカ (メラシリカナトリウム、三ケイ酸マグネシウム)	10 $\mu$ g~200 mg
微量元素 (海洋有機無機質)	10 $\mu$ g~200 mg
コバルト	10 $\mu$ g~200 mg
ニッケル	1 $\mu$ g~50 mg
リン (例えば、リン酸二カルシウム)	1 $\mu$ g~50 mg
塩化物 (例えば、塩化カリウム)	1 mg~1,000 mg
硫黄 (硫酸マンガン)	10 $\mu$ g~100 mg
ストロンチウム	1 $\mu$ g~800 mg
カドミウム	1 $\mu$ g~500 mg

本発明の所定の処方に具体的に含まれる無機質は、好ましくはその処方に示されるレベルで提供される。特定の無機質欠乏 (例えば、鉄の欠乏) と診断された個体に対しては、所定の無機質の用量は、必要に応じて増加させられ得、そして更

なる無機質、例えば、鉄が無機質複合体に添加され得る。

#### ビタミン類

ビタミン類は本発明の組成物に含まれ、渇きおよび食物の欠乏のための、そしていくつかの場合に特定の治療的利益のための補充物を提供する。ビタミン類はまた、組成物の他の成分の活性を補充し得る。ビタミンC、すなわちアスコルビン酸、ビタミンE、すなわち $\alpha$ -トコフェロール、およびビタミンAは、上で述

べたように、一般的な栄養補充、および抗酸化性機能を与える。ビタミンB6、すなわちピリドキシン、ビタミンB12、すなわちコバラミン、および葉酸 (folic acid) (葉酸塩(folate))は栄養補充、およびより特定の利点を与える。葉酸およびビタミンB6およびビタミンB12は、抗貧血症的な特性を有する。最近の研究により、これらのビタミン類がまた、心臓病のリスクの増加と関連付けられたアミノ酸である、ホモシステインの血中レベルの低下を助け得ることが示されている。ビタミンB2、すなわチリボフラビンは、一般的な栄養補充を提供する。

ビタミンB複合体は本発明の処方 of ビタミンB成分に加えて、またはそれに代えて使用され得る。好ましいビタミンB複合体は以下を含む。

ビタミンB1 (チアミン)	10 $\mu$ g~100mg	(10%)
ビタミンB2 (リボフラビン)	10 $\mu$ g~50mg	(5%)
ビタミンB3 (ニコチンアミドまたは ニコチン酸アミド、好ましくは ニアシンアミドアスコルビン酸として)	1mg~1,000mg	(53%)
ビタミンB5 (パントテン酸)	1mg~200mg	(26%)
ビタミンB6 (ピリドキシンHCl)	10 $\mu$ g~3mg	(5%)
ビタミンB12 (シアノコバラミン)	1 $\mu$ g~200 $\mu$ g	(0.03%)

ここで成分の好ましい範囲および好ましい特定の相対量を示した。

#### アミノ酸

本発明の処方 is 特定の治療機能を有するアミノ酸を含む。本発明の処方 is また、栄養補充のため、または個体の欠乏を補償するためのさらなるアミノ酸を含み得る。本発明の組成物は、次の任意のアミノ酸を含み得る：アラニン、アルギニ

ン、アスパラギン酸、シスチン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、カルニチン（すべて生物学的に活性なL型）およびγ-アミノ酪酸。所定の処方中に存在する場合、具体的に列挙したアミノ酸は、好ましくは、所望の治療効果を提供するために必要な量で提

供される。さらなる栄養アミノ酸は、好ましくは、栄養的に効果的な量で提供される。

#### 他の成分

コロハ (Fenugreek (*Tigoneilla foenumgraecum* L. Leguminosae)) は一年草であり、その種子は、トリゴネリン (trigonelline) およびクマリン (coumarin e)、およびステロイド性サボゲニン、ジオスゲニン (diosgenin) を含む、多数のアルカロイドを含む。コロハ種子は動物において血清コレステロールレベルを減少させる。特に、コロハ種子の脂肪分を除いた画分は繊維に富み（約54%）、そして約5%のステロイド性サボゲニン（ジオスゲニン）を含み、血漿コレステロールレベル、血中グルコースレベル、および血漿グルカゴンレベルを有意に下げる。コロハは、その血糖低下効果ゆえに、糖尿病の合併症の処置のための本発明の特定の好ましい組成物中に含まれる。本発明の処方のためのコロハの好ましい形態は、脱脂した、繊維に富む画分である。

#### ω-3-脂肪酸の供給源

ω-3油は、比較的高濃度の、エイコサペンタエン酸 (EPA) およびα-リノレン酸を含む、ω-3ポリ不飽和脂肪酸を有する油の一ファミリーである。これらの油は脂肪低下作用、特に超低密度リポタンパク質 (VLDL) の減少に関連する、血漿トリグリセリドの減少を示す。それらはまた、循環器疾患のリスクに関連する、高レベルのフィブリノーゲンを低減させる。それらはまた、抗炎症および抗血小板効果を示す。魚油および他の海産油は代表的に高レベルのω-3-脂肪酸を含む。一般的に、ω-3-脂肪酸は血圧を下げ、そしてコレステロールおよびトリグリセリドレベルを低減すると考えられている。ω-3-脂肪酸は種々の天然由来の供

給源に見いだされ、そして酸の形態で、または脂肪酸塩もしくは脂肪酸エステルに存在する供給形態として供給され得る。

慢性の $\omega$ -3-脂肪酸欠乏は、慢性の腎症損傷と相関がある。EPAおよびDHA（ドコサヘキサエン酸）は、プロスタグランジン生成を低減させ、そしてアラキドン酸を置換することによって抗炎症効果を生じる。HDL、トリグリセリド、および

フィブリノーゲンもまた、 $\omega$ -3-脂肪酸によって首尾よく低減される。

亜麻仁（Flaxseed、Linseedとも呼ばれる）は $\omega$ -3-脂肪酸に富む栄養素である。それは $\alpha$ -リノレン酸（ $\omega$ -3-脂肪酸の1種）およびリゲニンの主要な供給源である。粉碎した亜麻仁は、本発明の組成物における使用に関して、魚油を超える $\omega$ -3-脂肪酸の好ましい供給源である。亜麻仁油の使用は、魚油の長期使用に関連する潜在的な毒性を避ける。魚油および海産性の油、あるいはEPA、およびALA（およびそれらの類似の脂肪酸エステル）を含む個々の $\omega$ -3-脂肪酸は、亜麻仁の代わりにこれらの処方物中に使用され得る。

EPAエチルエステルは糖尿病における微量アルブミン尿を低減することが示されている。微量アルブミン尿の低減は腎症の発症を妨害または減速し得る。

必須脂肪酸（EFA）は体内で作られない脂肪酸であり、そして食物を通して供給されなければならない。新鮮な、ポリ不飽和の植物性油は、EFA（リノール酸、リノレン酸、および適切なレベルのアラキドン酸）の主要な供給源である。EFAは、血圧の低下、より低いコレステロール、およびより低いレベルのトリグリセリドを含む、種々の利点となる効果を有する。共役ジエン脂肪酸、例えばリノレン酸は、本発明の処方物にとって好ましい必須脂肪酸である。リノレン酸の天然の供給源はマツヨイグサ油であり、これもまた、最低限の毒性の特性を伴う高レベルのGLA（約9%）を提供する。

コエンザイム $Q_n$ は、ユビキノン(50)とも呼ばれ、電子伝達に参与するベンゾキノンの一群の1つである。コエンザイム $Q_n$ 、ここで $n=1\sim 12$ は、種々のテルペノイド側鎖を有する2,3-ジメトキシ-5-メチルベンゾキノンを有する。10個のイソプレニル単位を有するコエンザイムQ（コエンザイム $Q_{10}$ ）は動物において最も一般的な形態である。 $n=6\sim 10$ のコエンザイム $Q_n$ は天然に存在する。コエンザイ

ムQ<sub>10</sub>は、体中で、すべての細胞のエネルギー産生プロセスの必要な成分である。コエンザイムQ<sub>10</sub>はまた、抗酸化剤として機能し得る。ヒトの栄養および治療のためのコエンザイムQ<sub>10</sub>の好ましい形態であるコエンザイムQ<sub>10</sub>は、特に糖尿病にお

いて疾患状態を全般に悪化させ、そして疲労を生じさせると考えられる栄養欠乏を補充するための、本発明の処方物において、提供される。ある一般に使用されている、トラザミド (Tolazamide) およびフェンホルミン (Phenformin) を含む経口の糖尿病用の薬物はコエンザイムQ<sub>10</sub>を使う酵素を妨害し得、従って糖尿病に前から存在していた欠乏症を悪化させる。組織への適切なコエンザイムQ<sub>10</sub>の貯蔵は血糖調節を容易にし得る。コエンザイムQ<sub>10</sub>はまた、一般的に個体のエネルギーレベルを増強すると考えられている。他の形態のコエンザイムQ、特にコエンザイムQ<sub>n</sub>、ここでn=1~9および10~12、および、より好ましくは天然に存在する形態、ここでn=6~9は、本発明の処方においてコエンザイムQ<sub>10</sub>の代わりに使用され得る。

タウリンは脳、網膜、および腎臓皮質に高濃度で見い出される。タウリン欠乏は網膜病理に関連する。タウリン欠乏はまた、糖尿病でも見い出される。タウリンは網膜組織において保護的效果を有し得、および／または抗酸化剤として機能し得る。タウリンは血小板凝集の阻害およびアテローム性動脈硬化症の傷害と関連し、そして血圧制御を補助することが見い出された。タウリンは種々の供給源から異なった形態で提供され得る。タウリン前駆体のホモタウリンは、タウリンを提供するために良好な、生体利用性のある経口形態である。本明細書中の組成物は、タウリンまたはホモタウリンを含み得る。

L-カルニチンは脂肪酸代謝に必須の補因子である。腎症を伴うものを含む、インシュリン依存性糖尿病において、有意な血漿中カルニチンレベルの減少が一般的である。これは、このような患者が、ミトコンドリア膜を横切る脂肪酸の欠陥のある輸送により引き起こされる脂質代謝の減少に起因する疲労および酸化的ストレスを起こし得る、不適切なATPの貯蔵に苦しみ得ることを示す。カルニチン補充は、脂肪の利用および酸素の取り込みの増加を補助しつつ、血漿乳酸レベル

および呼吸商を減少させる。カルニチンは、血管拡張剤として機能しつつ、ケトン、LDLおよびトリグリセリドを低減させ、そしてHDLを増加させることが示されている。低レベルのカルニチンは、低血漿アルブミンおよび浮腫と相関し得る。

L-カルニチンは、本発明の好ましい形態である、N-アセチル-L-カルニチン塩酸塩として提供され得る。カルニチンはまた、L-体あるいはD,L-体、および塩酸塩または他の塩として、提供され得る。

フィトステロールは、 $\beta$ -シトステロール、カンペステロール、および/またはスティグマステロールを包含する、植物ステロールを含み、コレステロールに対して約1:1ステロールの用量依存的に、腸において食物のLDLコレステロール成分の吸収を低減しつつ、有益なHDLを増強してLDL-HDL比にポジティブにもたらしことが示されている。コレステロール吸収をブロックすることのさらなる利点は、存在するコレステロールプラークを除去するために、本発明の処方物中の他の成分を遊離することである（表4を参照のこと）。これは、コレステロールの新しいプラーク発生（これは、そうでなければ、植物ステロールによってブロックされない）と戦うというさらなる負担を低減する。植物ステロールは、主に有害なLDLコレステロールをブロックし、そして有益HDLコレステロールを許容し、それらのレベルが実際に上昇し得ることが示されている。植物ステロールはダイズ油中あるいは個々のステロール成分の添加により、本発明の処方に提供され得る。市販されるフィトステロールの混合物、「Cholestatin III」（約62%  $\beta$ -シトステロール、約24%カンペステロール、および約14%スティグマステロール）は細菌発酵により生産され、本発明の処方における使用に好ましい。ノコギリパルメット (saw palmetto) は別のフィトステロールの有用な供給源である。

食物のコレステロールの吸収の阻害はまた、緑茶抽出物において、コレステロールの排泄を促進することが見い出されている、没食子酸エピガロカテキン (epigallocatechin gallate) の投与によって増強され得る。

#### ギムネマシルベスタ

ギムネマ酸は、ギムネマシルベスタの有効成分であり、糖に対する感受性および糖の吸収を抑制し、それによって血中グルコースレベルを低減する。それはま

た、コラーゲン修復を補助および／または脈管形成調節を援助し得る3種のコンドロイチン硫酸のレベルを回復させる。硫酸ヘパリンレベルは、糖尿病において

上昇する一方、3種のコンドロイチン硫酸は減少する。ヘパリンレベルを正常化するギムネマシルベスタは、本処方物の他の成分、すなわち、サメ軟骨および硫酸プロタミンの脈管形成の調節において補助的な役割を演じ得る。両方とも、ヘパリンに結合する脈管形成調節因子である。涸渇していたコンドロイチン硫酸の回復はおそらくコラーゲンの安定化において役割を演じ、この安定化は、コラーゲンマトリックスの正常化を補助し、そしてそれゆえ脈管形成調節がその上により容易に存在し得るような、より安定な構造を作る。ギムネマシルベスタのインシュリン／グルコース安定化効果は、上述の新血管形成因子に寄与する酸化ストレスを低減する。

アリシン (allicin) は、コレステロールおよびトリグリセリド低減に関連付けられている、ニンニクおよびニンニク調製物の有効成分であると報告されている。ニンニクの消費は、フィブリン溶解の増加、血小板凝集の減少、および血管拡張と関連付けられているが、心臓血管症の疾病率および死亡率を減少させる、明確な臨床的な効果は実証されていない (British Med. J. (1991)303:379~380 ; Grunwald, J. (1990)J. British Pharmacol. 28:582~583)。

アロエベラ (aloe vera) はトロンボキサン<sub>2</sub>のインヒビターであり、そして創傷治癒のための経口および局所薬剤として有用であることが示唆されている (Davis, R.H. (1989)J Amer. Podiatric Medi. Assoc. 79(11):559~562およびHeggers, J.P. (1993)Phytotherapy Research 7:S48~S52)。アロエベラは本発明の処方の経口投薬形態および創傷用の軟膏処方物に含まれる。

カルシトニン (Merck Index, 第9版(1976)1633 208頁) は、骨粗鬆症を含む骨の障害の処置に使われる、哺乳動物の甲状腺により分泌されるカルシウム調節ホルモンである。アミリン (米国特許第5,405,831号参照) は糖尿病 (タイプ2) のアミロイド沈着において見い出されるペプチドであり、炭水化物および脂肪として、食物の貯蔵および処分において役割を有するペプチドホルモンであり得る。アミリンは肝臓のグルコース放出を増加させ、筋肉における乳酸の生成を

増加させ、そしてインシュリンの作用を減少させる。米国特許第5,405,831号は、そのカルシウム代謝における役割ゆえに、カルシトニンと同様に、アミリン、アミリンの変異体、およびアミリンのアゴニストが、骨吸収を妨害または阻害する、骨の障害の処置に有用であると報告している。

*Centella asiatica*は、創傷の治療に伝統的に使用される植物である。抽出物、好ましくは力価測定した抽出物 (TECA)、または亜細亜酸 (asiatic acid) を含むトリテルペンを含有する全トリテルペン画分は、創傷治療に使用され得る。亜細亜酸は、細胞培養においてコラーゲン合成を刺激することが報告されている (Maquart, F-Xら (1990) *Connective Tissue Res.* 24:107~120およびTenni, R.ら (1965) *Ital. J. Biochem.* 240:3944~3950)。

硫酸化サッカライドおよびこれらの塩は、歯もしくは歯の支持体組織の疾患の予防、もしくは治療のための歯または歯肉への局所製剤の成分として有用であることが報告されている (米国特許第5,240,710号)。硫酸化サッカライドとしては、多硫酸サッカライドおよび過硫酸化サッカライド (例えば、スクロースオクタキス (sucrose octakis) (硫酸水素塩) アルミニウム複合体であるスクラフラート、またはスクロースオクタキス (硫酸水素塩) の塩) が挙げられる。多硫酸化サッカライドはまた、皮膚の創傷部位で新生血管形成を刺激するが、また創傷部位で増加された炎症と関連していることが示唆されている (EP 230,023(1987))。

ビタミンD<sub>3</sub>は、カルシウムの輸送および骨のカルシウム吸収と関連する。1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、血圧を低下させ、そしてインスリンに対する感受性を増加させると報告されている1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の特定のアナログおよび誘導体は、高カルシウム血症を極微に誘導するか、または誘導しないと報告されている。(高カルシウム血症は、ビタミンDの毒性に対して寄与する重要な因子である。)従って、22-オキサビタミンD<sub>3</sub>のような誘導体は、ビタミンD<sub>3</sub>と比較して毒性が減じられることが示される。Abe, Jら、(1991) *Endocrinology*

129:832-837およびMark, R. (1992) *Pediatric Nephrology* 6:345-348を参照のこと。ビタミンD<sub>3</sub>はまた、細胞分化に重要であると報告されている。本発明は

、カルシウムレギュレーターとして、ビタミンD3、特に本発明の処方中の低毒性ビタミンD3のアナログ（22-オキサー-ビタミンD3）を含み、カルシウムレギュレーターは、コラーゲン合成の促進についての因子であり、そしてより重要なことには、アテローム性動脈硬化症およびその傷害を減少させるための内皮組織への免疫攻撃を減少させると考えられている免疫応答のさらなる機能についての因子である。

#### ビタミンK1

ビタミンKは、血液凝固に関与する補因子である。ビタミンK1、またはフィロキノンは、本明細書中の処方に使用するビタミンKの好ましい型である。ビタミンKはまた、骨形成における特定のタンパク質のカルシウム結合親和性を増加させると報告されている。ビタミンKは、任意のビタミンまたは補因子の欠損の補充のために、そして組織の再生に有用であることを示すそのカルシウム結合機能のために、本発明の処方中に含まれる。ビタミンKは、歯または歯肉の障害、特に歯肉炎の処置および予防のための処方物の添加に好まれる。

#### ペプシンおよび炭酸水素ナトリウム

不適切な酸性度は、慢性疾患の病因における因子であると考えられている。酸化的なストレスを生じるミトコンドリアの拮抗作用は、起こり得る機構である。ペプシンHCl、ペプシン、および炭酸水素ナトリウムは全て、過酸の調節を助ける能力を示した。さらに、ペプシンHClおよびペプシンは、高齢者および慢性疾患患者において、しばしば欠損する消化酵素の1種である。これらの消化酵素を、これを欠損する患者へ補充することは、摂食する食物に含まれる栄養素の利用性を増加させる。

本発明の特定の処方に列挙され、そして本明細書中に選択肢であると述べられる成分の提案された機能は、上記に議論されるか、表1および2において特定化されるか、または当業者に公知である。

表4は、特に、網膜症および腎症を含む糖尿病の合併症である症状および状態

を改善するのに特に有用な、本発明の好ましい処方組成物を提供する。これらの処方物はさらに、実施例1に記載される。所定の成分の特定量は、表中に、平均

1日成人用量として列挙される。適切な場合、列挙される特定の成分中の活性な成分の量に関する所定成分の活性量が提供される。

個々の成分の特定の1日成人投薬量が、好ましい実施態様について表4に列挙される投薬量（または、列挙される活性な成分の投薬量）から約10%未満で変動する組成物は、網膜症および腎症の処置における使用に、好ましい。特定の投薬量が、表4に列挙される投薬量から約20%未満で変動する組成物は、網膜症および腎症の処置における使用に好ましい。表4に列挙される投薬量は、好ましい投薬スケジュール「6日間投薬、1日投薬休止」（7日目に栄養／投薬を行わない）について算出された。投薬量は、当業者により、他の投薬スケジュールに容易に適応され得る。例えば、表4の投薬量は、「7日間投薬」スケジュールにおける使用のために、7分の1に減少される。本発明の好ましい投薬スケジュールは、過酸状態の発生を避けるため、そして抗酸化剤の過剰蓄積を避けるための、定期的な「投薬休止」組成を含む。投薬スケジュールおよび投薬量は、個体の必要性に容易に適応され得る。

本発明の処方における個々の活性な成分についての広い有効用量の範囲（成人1日用量）が、表3に列挙される。表中の広い用量範囲は、任意の供給源から与えられた成分の近似の最小有効量に関する指導、および等価物の投薬量についての指導を提供する。列挙される最大投薬量は、列挙される個々の成分に関して、当該分野において公知のものに一般的に基づく見積もりである。列挙される最大は、単に最大量の評価に基づき得、これは1日経口投薬量の形態で、実際に提供され得る。表3に列挙される投薬量が、列挙される成分の形態および供給源について特異的であることが当業者に理解される。列挙される成分の形態もしくは供給源を変える使用について、または機能的に等価物の使用についての投薬量が、当業者により容易に適応され得る。

表1および2は、動脈硬化症病変および微小血管障害に関連する障害および状態の処置に有益であると考えられるほとんどの成分の一般的な生物学的機能の要旨を提供する。この列挙は、好ましい組成で含まれる成分により提供される機能

についての本発明者らの現在の理解を提供し、そして機能的に同様の代替成分の

選択についての指導を提供する。しかしながら、本発明者らは、これらの表に列挙される特異的な機能の相関、または推測される個々の活性の提唱される機能性に結合されるべきであると望まない。本明細書中に議論される疾患および状態の病因は、複雑であり、そして本発明の処方 of 所定の成分は、いくつかの異なる効果を有し得る。いくつかの場合において、表に列挙される成分はそれ自体が混合物である（例えば、マツ樹皮抽出物は天然に存在する化合物の混合物である）。これらの場合において、列挙される混合物の異なる成分は、表1および2に列挙される異なる機能に寄与し得る。

本発明の組成物は特に、網膜症および腎症を含む糖尿病の合併症を改善させる。本発明の処方は、I型糖尿病およびII型糖尿病の両方に関連する合併症の処置および予防に有効である。これらの障害および合併症の診断および症状は、医療分野で理解され、そしてその状態の重篤度および程度を評価するための種々の方法が、当該分野で公知である。網膜症および腎症の症状の改善は、このような任意の方法、または当該分野で公知の手順により測定され得る。網膜変性および網膜障害に関連する症状の改善は、このような任意の方法、または当該分野で公知の種々の手順により測定され得る。

本発明の組成物は特に、網膜症、黄斑変性および白内障を含む網膜の疾患状態を改善する。これらの障害および合併症の診断ならびに症状は、医療分野で理解され、そしてその状態の重篤度および程度を評価するための種々の方法が、当該分野で公知である。黄斑変性および関連する網膜症障害の症状の改善は、このような任意の方法、または当該分野で公知の手順により測定され得る。

本発明の組成物は特に、神経障害を改善する。この障害の診断および症状は、医療分野で理解され、そしてこの症状の重篤度および程度を評価するための種々の方法が当該分野で公知である。神経障害の症状の改善は、このような任意の方法、または当該分野で公知の方法により測定され得る。

本発明の組成物は特に、心臓血管疾患を含む動脈硬化症病変の障害を改善する。心臓血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、血管形成および冠血管障害ならびに種々の関連状態を含む。これらの障害の診断および症状は、医療分野で理解され、

そしてその状態の重篤度および程度を評価するための種々の方法が、当該分野で公知である。心臓血管疾患の症状の改善は、このような任意の方法、または当該分野で公知の手順により測定され得る。

本発明の組成物は、遅治癒性または再発性の創傷の処置に有用である（特に、糖尿病に関連する創傷、そして特に、感染処置が、治癒不全の主要な原因ではない創傷）。この障害の診断および症状は、医療分野で理解され、そしてその状態の重篤度および程度を評価するための種々の方法が、当該分野で公知である。再発性の創傷の改善、およびこのような創傷の増加された治癒速度は、このような任意の方法、または当該分野で公知の手順により測定または評価され得る。

本発明の組成物は、歯肉炎を含む、歯および歯周部の障害の処置ならびに予防に有用である。これらの障害の診断および症状は、歯科分野および医療分野で理解され、そしてその状態の重篤度および程度を評価するための種々の方法が、当該分野で公知である。これらの障害の改善は、このような任意の方法、もしくは当該分野で公知の手順により測定または評価され得る。

以下の実施例は、本発明を例示し、そしていかなる方法においても、本発明の範囲の制限を意図されない。

実施例 1：糖尿病性網膜症および糖尿病性腎症の症状を改善するための栄養組成物および治療組成物

本発明の好ましい栄養組成物および治療組成物は、「1日あたりの平均成人用量」について列挙される投薬量において表1に列挙される成分を含む処方AおよびBである。他に示されない限り、活性な成分の量が列挙される。活性な成分は、AまたはBに特に用いられる形態よりも高いもしくは低い活性成分を含む種々の形態で提供され得る。

表1に列挙される成分の供給源には、以下を用いた：

コケモモ (Bilberry) 抽出物を、アントシアニジン (anthocyanidine) の25% (重量) に相当するアントシアノシド (anthocyanoside) を含む乾燥ヒドロアルコール抽出物として、Indena (Milan, Italy) から得た。ブドウ種子抽出物 (Leucocyanidin) (90~100% OPC) もまた、Indena (Milan, Italy) から得た。

マツ樹皮抽出物 (OPC 90%) を Euromed (Barcelona, Spain) から得た。

緑茶ポリフェノール (95%、最低75%カテキン、低カフェイン) を TSI, International, Inc. (New York, NY) から得た。

N-アセチル-L-システイン (99%)、L-カルニチン塩基 (製造番号18-1870-00)、CoQ10 (ユビデカレノン)、L-(+)-アスコルビン酸、リボフラビン (USP, FCC, Water CAS 7732-18-5 最大1.5%)、ピリドキシン塩酸塩 (USP, FCC)、およびビタミンB12 (USP) を Schweizerhall, Inc (Piscataway, NJ) から得た。ビタミンB12 (シアノコバラミン) を不活性な充填剤で希釈し、1% (重量) 混合物とした。アセチル-L-カルニチンはいくつかの製造業者から入手可能である。

ビタミンAアセテート (Vitamine A acetate) (T-500) を、Hoffmann-La Roche (Belvidere, NJ) から得た。

タウリン (最低98.5%)、および葉酸 (USP) を Seltzer Chemicals, Inc. (Carlsbad, CA) から得た。ホモタウリンは、いくつかの製造業者から入手可能である。

リノール酸 (高純度、最低99%) を Spectrum Quality Products (Gardena, CA) から得た。

リボ酸 (99.8%) および硫酸プロタミン (USP) を Maypro Industries, Inc. (Harrison, NY) から得た。

ルテインは、5% (重量) ルテインおよび0.22% (重量) ゼアキサンチンを含む、栄養組成物「FloraGlo」ルテイン (Trademark, Kemin Industries, Des Moines, IA) において提供される。この物質は、小ビーズ (beadlet) 形態であり、そしてまた植物油、天然ビタミンE (防腐剤として)、ローズマリー、天然クエン酸、ゼラチン、ショ糖およびデンプンを含む。米国特許第5,382,714号を参照のこと。

Strandberg法により、ウシ気管から生成されたコンドロイチン硫酸のナトリウム塩を、Weinsterin Nutritional Products (Irvine, CA) から得た。

ピコリン酸クロム (chromium PicoIinate) 「Chromax」を Nutrition 21 (San Diego, CA) から得た。

カルシウム (Krebs) 22%、亜鉛 (Krebs) 30%およびマグネシウム (Krebs) を Monarch Nutritional Laboratories (Ogden, UT) から得た。

USP、FCCおよびFAO/WHOの食品添加物の規格に従うクエン酸カリウム（NF顆

粒）をArcher Daniels Midlandから得た。

サメ軟骨の粉末（100%、200メッシュ）をGlobal Trading(USA)Inc. (Union,NJ)から得た。

単離されたダイズタンパク質（「Supro」HD90,Trademark）をProtein Technologies International (St.Louis,MO) から得た。この供給源からの単離されたダイズタンパク質は、代表的に（mg/gタンパク質中に）、0.15~0.72mgのダイゼイン、0.48~1.51mgのゲニステイン、0.05~0.26mgのグリシテイン（glycitein）を含み、0.68~2.49mg（アグルコン単位を分子量に適応）の総イソフラボン含量を有すると報告されている。

フィトステロール複合体、「コレスタチンIII」は、いくつかの供給源から得られ得る。

ビタミンE、d- $\alpha$ -トコフェリルアセテート（天然供給源、粉末）をB&D Nutritional Ingredients,Inc. (Carlsbad CA)から得た。

粉末100グラムあたり、約23mgの $\alpha$ リノレン酸（ $\omega$ -3-脂肪酸）を含むアマニの粉末をHoneyville Grain Inc. (Salt Lake City,UT)から得た。

コロハ種子の粉末をBotanicals International (Long Beach CA) から得た。

約26%のフラボングリコシドのGinkgo Bilba L.粉末抽出物およびギムネマシルベスタの粉末をMotherland International Inc. (Chino,CA)から得た。

栄養組成物および治療組成物の処方物の当業者は、個々の組成成分について、本明細書中に特別に開示されたものに加えて、本明細書中に特に開示される処方物と機能的に等価な成分ならびに代替的な形態および供給源が利用可能であることを理解する。本発明は、当該分野で容易に周知のこのような全ての機能的等価物および代替物を包含することが意図される。

表1：微小血管障害および動脈硬化症病変についての本発明の組成物の成分の機能の要旨

第1処方は以下の要素を含む：
1. 酸化ストレスを制御する抗酸化剤としての機能；
2. 血管の治癒および完全性を促進するための新脈管形成を制御する血管新生のレギュレーターとしての機能；
3. グルコースおよびアミラーゼ因子（例えば、糖尿病のグルコース寛容を増加させる）の安定化；ならびに
4. 特に糖尿病に関連する食事の欠乏および漏出による損失の補充
本発明の組成物は、以下の要素をさらに含み得る：
5. グルコースに対するインスリン供給の安定化および感受性の減少；
6. タンパク質因子の安定化、タンパク尿、グリコシル化およびアルブミンの制御
7. 以下として／以下に対して機能する、抗硬化性因子の制御：
A. 抗血小板または抗トロンビン剤
B. ホモシステインインヒビター
C. アテローム性動脈硬化症傷害の減少
D. LDLおよびVLDLの減少
E. HDL/LDL比の改善
F. リポタンパク質産生の阻害
G. 腸におけるコレステロール吸収の阻害
H. コレステロール排出の促進
I. トリグリセリドインヒビター
J. フィブローゲンインヒビター
K. 一酸化窒素インヒビター（最適）
L. ケトーシスのレギュレーター

8. 以下に対する免疫食作用の応答の減少
A. ロイコトリエン、好中球など
B. 免疫グロブリン
9. 以下のような抗高血圧の減少および安定化:
A. アンギオテンシン変換酵素のインヒビターおよび血管拡張剤

表1 (続き)
B. プロスタサイクリンインヒビター
C. アルドースレダクターゼインヒビター
D. 血圧インヒビター/レギュレーター (収縮期性のみ)
E. 腸収縮期の血圧を減少させる薬剤
F. 抗浮腫剤
G. ヒスタミンサプレッサー
10. 例えば以下の、細胞機能または代謝機能の増強:
A. グルタチオンの回復
B. ATP/NADの回復
11. 以下による血管の治癒および完全性の促進
A. コラーゲンマトリックスの回復
B. ヒスタミンの抑制 (最適)
12. 良好な栄養分の消化および吸収の促進
13. 消化物 (digisten) および全身性過酸の制御によるpH因子の改善
14. コラーゲン合成への関与
15. カルシウムレギュレーター
16. 心筋梗塞および心筋傷害の制御
17. 心血管の運動能力および寛容の増加
18. ビタミンE、還元型グルタチオン、尿酸、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、触媒 (catalyze) またはグルタチオンペルオキシダーゼを含む他の抗酸化剤の増加

19. 心筋細胞膜の分解の阻害
20. 免疫分化の提供
21. $\omega$ -3-脂肪酸の腸吸収によるビタミンEレベルの回復
22. 細胞輸送およびミトコンドリア機能の改善
23. 良好な疾患に対する抵抗性および回復のための睡眠の改善
24. 糖尿病の病因を阻害または改善すると考えられるアミノ酸
25. 心血管の病因を阻害または改善すると考えられるアミノ酸
26. 創傷治癒および予防に寄与すると考えられるアミノ酸

表1 (続き)

27. 神経障害の病因を阻害または改善すると考えられるアミノ酸
28. 歯および歯周の病因を阻害または改善すると考えられるアミノ酸
29. 創傷治癒のためのDNAポリメラーゼのプロモーター
30. 創傷治癒のためのタンパク質供給源の提供
31. 骨密度の改善への寄与
32. 抗齦歯および抗歯肉炎の環境の促進
33. 創傷治癒の加速化

表2：機能

処方成分	表3に列挙される機能
マツ樹皮抽出物	1, 7D, 8A, 9A, 9F, 9G, 14, 32, 33
コケモモ抽出物	1, 9A, 11, 14
ブドウ種子抽出物	1, 7D, 8A, 9A, 9F, 9G, 14, 32, 33
イチョウ	1, 7A, 8A, 9D, 14, 17
緑茶ポリフェノール	1, 3, 7A, 7D, 7E, 7G, 7H, 9A, 9D, 9E, 32
ビタミンC	1, 4, 6, 7D, 7E, 7F, 9C, 9D, 10A, 14, 18, 32, 33

ビタミンE	1, 4, 5, 7D, 9A, 9B, 19, 21
ビタミンA	1, 4, 7A, 7C, 7D, 14
インドール-3-カルビノール	1
抗酸化カロテノイド:	
ルテイン	1, 4
ゼアキサンチン	" "
リコペン	1, 4, 7D, 7E
βカロテン	" " " "
抗酸化バイオフィラボノイド:	
ケルセチン	1
ルチン	
ナリンギン	
ルテオリン	
オイゲノール (Tulasi Leaf抽出物)	1, 33
L-タウリン (またはホモタウリン)	1, 7A, 7C, 9A, 15, 25,
L-カルニチン (またはアセチル-L-カルニチン)	1, 4, 6, 7D, 7E, 7I, 7L, 9A, 10B, 25
チオクト酸 (α-リポ酸)	1, 5
N-アセチル-L-システイン	1, 7F
システイン	1, 24, 32
グルタチオン	1, 10A
CoQ10	1, 7A, 22
クレアチンリン酸	1, 19
コンドロイチン硫酸	2, 11, 14
グルコサミン硫酸	2, 6, 11, 14

表2 (続き)	
軟骨	2, 11, 14, 30

ダイズ単離物	2, 4
硫酸プロタミン	2, 11, 14
ビタミンB5 (パントテン (pantothenic) )	4, 14
ビタミンB1	4, 14
葉酸	4, 7B
ビタミンB2	4, 14
ビタミンB6	4, 5, 7B
ビタミンB12	4, 7B
ニコチンアミド (ビタミンB3)	5
B複合体†	4, 7B, 14
亜鉛	1, 3, 4, 5, 15, 29, 31, 32
マグネシウム	3, 4, 5, 7A, 7L, 15, 16, 31
カルシウム	4, 9D, 31
クロム	1, 4,
セレン	1, 4
カリウム	1, 4, 9D
ストロンチウム	4, 31, 32
カドミウム	4, 32
マンガン	4, 14, 31, 32
ケイ素	4, 31, 32
無機質複合体	4, など
アロエベラ	33
$\omega$ -3-脂肪酸	1, 6, 7J, 8A, 8B
必須脂肪酸	1, 7D
ビタミン K1	1, 7C, 28, 30, 31, 32
ビタミン D3	3, 5, 15, 20
多硫酸化サッカライド	14, 32

メラトニン	1, 23
-------	-------

表2 (続き)	
アリシン	7A, 7I, 7J
フィトステロール	7G
コロハ種子 (D)	3, 7D, 7E, 7I
ギムネマシルベスタ (D)	2, 3
L-リジン	4, 28, 31
L-アルギニン	1, 4, 14, 25, 26, 27
グリシン	6D, 6E, 23, 25, 26
L-アラニン	4, 24
L-メチオニン	4, 6D, 6E, 24, 25
L-トリプトファン	4, 23, 24
L-プロリン	4, 26
L-チロシン	4, 25
γ-アミノ酪酸	23, 25
分枝鎖アミノ酸*	1, 4, 14, 26, 30
ベタイン HCl	12, 13
ペプシン	12, 13
炭酸水素ナトリウム	13, 32

† B 複合体=ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB5、ビタミンB6およびビタミンB12。

\*分枝鎖アミノ酸=L-ロイシン、L-イソロイシンおよびL-バリン。

表3：本発明の例示的な処方成分についての好ましい投薬量の範囲

処方成分	平均成人1日用量の範囲 (用量/日)
マツ樹皮抽出物 (<85% OPC)	3~2,000 mg
コケモモ抽出物 (25% OPC)	5~1,500 mg
ブドウ種子抽出物 (95~100% OPC)	5~2,000 mg
イチョウ (24%)	5~1,500 mg
緑茶ポリフェノール	10~10,000 mg
ビタミンC (アスコルビン酸)	10~5,000 mg
ビタミンE (D- $\alpha$ -トコフェリルアセテート)	5~800 mg
ビタミンA	1,000IU~25,000 IU
抗酸化カロテノイド:	
ルテイン	1~300 mg
ゼアキサンチン	1~300 mg
リコペン	1~300 mg
$\beta$ カロテン	10~100,000 IU
ケルセチン (および他の抗酸化バイオフィラボノイド)	1~2,000 mg
オイゲノール (Tulasi Leaf抽出物)	1~3,000 mg
タウリン (ホモタウリン)	5~7,000 mg
チオクト酸 ( $\alpha$ -リボ酸)	5~1,000 mg
N-アセチル-L-システイン	5~3,000 mg
L-システイン	1~2,000 mg
グルタチオン	1~1,000 mg
CoQ10	4~400 mg
コンドロイチン硫酸	10~10,000 mg

グルコサミン硫酸	10~10,000 mg
ダイズ単離物	50~1,500 mg
硫酸プロタミン	10~900 mg
ビタミンB5 (パントテン)	1~200 mg
ビタミンB1	10 $\mu$ g~100 mg
葉酸	100 $\mu$ g~1,500 mg

表3 (続き)	
ビタミンB2 (リボフラビン)	1 $\mu$ g~50 mg
ビタミンB6 (ピリドキシンHCl)	1 $\mu$ g~200 mg
ビタミンB12 (シアノコバラミン1%)	1 $\mu$ g~100 mg
ニコチンアミド (ビタミンB3、ニコチンアミドアスコルビン酸塩)	1~500 mg
B複合体 <sup>+</sup>	1~500 mg
カルシウム (Krebs)	10~10,000 mg
亜鉛 (Krebs)	10~3,000 mg
マグネシウム (Krebs)	3~10,000 mg
ピコリン酸クロム	2 $\mu$ g~50 mg
セレン (1-セレノメチオニン)	1 $\mu$ g~50 mg
クエン酸カリウム	30~18,000 mg
ストロンチウム	1 $\mu$ g~800 mg
カドミウム	1 $\mu$ g~500 mg
マンガン (Krebs)	10 $\mu$ g~100 mg
ケイ素 (マグネシウム三ケイ酸塩)	10 $\mu$ g~200 mg
無機質複合体	1~50,000 mg
アロエペラ (粉末)	10~50,000 mg
$\omega$ -3-脂肪酸 (アマニ粉末)	10~30,000 mg

必須脂肪酸（リノール酸）	10～10,000 mg
ビタミン D3	1～10,000 IU
多硫酸化サッカライド	7～10,000 mg
メラトニン	1～100 mg
L-カルニチン（アセチル-L-カルニチン）	10～3,000 mg
インドール-3-カルビノール	1～1,000 mg
フィトステロール（コレスタチンIII）	10～3,000 mg
クレアチンリン酸	10～20,000 mg
コロハ種子（粉末）	10～30,000 mg
ギムネマシルベスタ	10～3,000 mg
ビタミンK1	15 $\mu$ g～75 $\mu$ g
L-リジン	10～13,000 mg
L-アルギニン	10～9,000 mg
L-アラニン	10～12,000 mg
グリシン	10～9,000 mg
L-メチオニン	10～300 mg
L-トリプトファン	10～3,000 mg
L-プロリン	10～6,000 mg
L-チロシン	10～6,000 mg
$\gamma$ -アミノ酪酸	10～12,000 mg
分枝鎖アミノ酸*	10～70,000 mg
ベタイン HCl	1～10,000 mg
ペプシン	1～10,000 mg
炭酸水素ナトリウム	1～10,000 mg

† B 複合体＝ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB5、ビタミンB6およびビタミンB12。

\*分枝鎖アミノ酸＝L-ロイシン、L-イソロイシンおよびL-バリン。

表4：例示的な糖尿病合併症の処方物の投薬量

成分	1日あたりの 平均成人用量 (mg/日) 処方 A	1日あたりの 平均成人用量 (mg/日) 処方 B
コケモモ抽出物、25% OPC	375	375
カルシウム (Krebs)	500 (110活性)	500 (110活性)
コンドロイチン硫酸	750	750
クロムピコリン酸塩	200 $\mu$ g (24.60 $\mu$ g活性)	200 $\mu$ g (24.60 $\mu$ g活性)
CoQ10	20	20
コロハ種子粉末	150	150
アマニ粉末	500	500
葉酸	800 $\mu$ g	450 $\mu$ g
リノール酸	25	25
イチョウ (Ginko Biloba) 24%	25	25
ギムネマシルベスタ	250	250
タウリンまたはホモタウリン	100	100
ブドウ種子抽出物、95~100% OPC	100	100
アセチル-L-カルニチン	50	50
ルテイン	120	120
マグネシウム (Krebs)	300 (48活性)	300 (48活性)
N-アセチル-L-システイン	200	200

マツ樹皮抽出物 (85%超 OPC)	20	20
フィトステロール複合体 (コレスタチンIII)	200	200

表4 (続き)		
成分	平均成人投薬量 処方A	平均成人投薬量 処方B
クエン酸カリウム	90 (32.4)	90 (32.4)
硫酸プロタミン	50	50
サメ軟骨 100%	1,000	1,000
ダイズ単離物	1,000 (920活性)	1,000 (920活性)
緑茶ポリフェノール	100	100
リボ酸	20	20
ビタミンA (アセテート 処方物A) (バルミテート 処方物B)	5,000 iu	5,000 iu
ビタミンB-2 (リボフラビン)	3	50
ビタミンB-6 (ピリドキシン塩 酸塩)	4.88活性 (4.0活性)	213.4 (175活性)
ビタミンB-12 (シアノコバラミ ン1%)	100 $\mu$ g活性	100 $\mu$ g活性
ビタミンC (アスコルビン酸)	1,000	1,000
ビタミンE、d- $\alpha$ トコフェリル アセテート	714 (500 iu活性)	714 (500 iu活性)
亜鉛 (Krebs)	30 (9活性)	30 (9活性)

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/02005

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : Please See Extra Sheet. US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/195.1, 641, 642, 643, 655, 682; 514/62, 168, 403, 458, 474, 517, 725; 530/395; 540/1; 549/403; 554/224; 568/717 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/22453 A (NUTRAMAX LABORATORIES, INC.) 13 October 1994, page 1, line 1, through page 14, line 5.	1-3, 6-12, 14-18, 20-26, 28
Y	EP 0, 609,042 A1 (SEIKAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA (SEIKAGAKU CORPORATION)) 08 March 1994, col. 1-3, and 6.	1-3, 6-12, 14-18, 20-26, 28
Y	WO 95/00130 A1 (THE HOWARD FOUNDATION) 05 January 1995, page 4, lines 15-27, page 8, lines 1-26, page 9, line 19 through page 11, line 10, page 20, lines 10-40, and page 22, lines 9-26.	1-3, 6-12, 14-18, 20-26, 28
Y	CA 1,277,909 A (BRIDGE RESEARCH FOUNDATION) 18 December 1990, see entire document.	1-3, 6-12, 14-18, 20-26, 28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 APRIL 1998		Date of mailing of the international search report 11 MAY 1998
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer JANET M. KERR Telephone No. (703) 308-0196

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/02005

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,292,538 A (PAUL et al.) 08 March 1994, col. 7-9, and Example.	1-3, 6-12, 14-18, 20-26, 28
Y	US 5,405,613 A (ROWLAND) 11 April 1995, col. 4-7, and Tables 1-11.	1-3, 6-12, 14-18, 20-26, 28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/02005

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4, 5, 13, 19, 27, and 29-32  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/02005

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (6):

A61K 31/07, 31/70, 31/255, 31/355, 31/375, 33/06, 33/30, 33/24, 33/32, 35/78; C07C 39/12, 57/00; C07D 311/00, 345/00

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

424/195.1, 641, 642, 643, 655, 682; 514/62, 168, 403, 458, 474, 517, 725; 530/395; 540/1; 549/403; 554/224; 568/717

## B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPIDS, CAPLUS  
search terms, tocopherol, flavanoids, glycoproteins, chondroitin sulfate, polyphenols, vitamins, minerals, fatty acids, thioctic, allicin, vitamin C, ascorbic acid, vitamin D, pine bark extract, vitamin, chromium, bioflavanoid, angiogenesis, glucosamine, linomide, herbal, ginkgo biloba, gymnema sylvestre, fenugreek seed, bilberry extract, tea polyphenols, antioxidant, magnesium, allicin, microangiopathy, macroangiopathy, ginger, grape seed, cholecalciferol, periodontal, thioctic, 22-oxy-vitamin, calcium, diabetes.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 61 K 35/78		A 61 K 35/78	C
A 61 P 9/10	1 0 1	A 61 P 9/10	1 0 1
	9/14	9/14	
	17/02	17/02	
//(A 61 K 35/78		(A 61 K 35/78	
31:726)		31:726)	
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, M W, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, E S, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, I D, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, M G, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, Y U, ZW			